



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 103 53 657 A1** 2005.06.23

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **103 53 657.4**
(22) Anmeldetag: **17.11.2003**
(43) Offenlegungstag: **23.06.2005**

(51) Int Cl.⁷: **C07D 405/12**
C07D 405/14, A61K 31/404, A61K 31/4523,
A61P 25/00

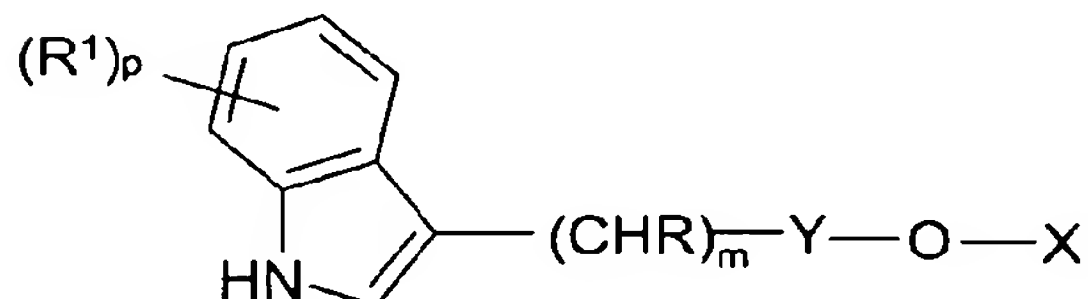
(71) Anmelder:
Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE

(72) Erfinder:
Hoelzemann, Guenter, Dr., 64342
Seeheim-Jugenheim, DE; Crassier, Helene, 64331
Weierstadt, DE; Schiemann, Kai, Dr., 64297
Darmstadt, DE; Böttcher, Henning, Dr., 64287
Darmstadt, DE; Heinrich, Timo, Dr., 64823
Groß-Umstadt, DE; Leibrock, Jochim, Dr., 64295
Darmstadt, DE; Amsterdam, Christoph van, Dr.,
64295 Darmstadt, DE; Bartoszyk, Gerd, Dr., 64331
Weierstadt, DE; Seyfried, Christoph, Dr., 64342
Seeheim-Jugenheim, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Indolderivate**

(57) Zusammenfassung: Neue Indolderivate der Formel I,

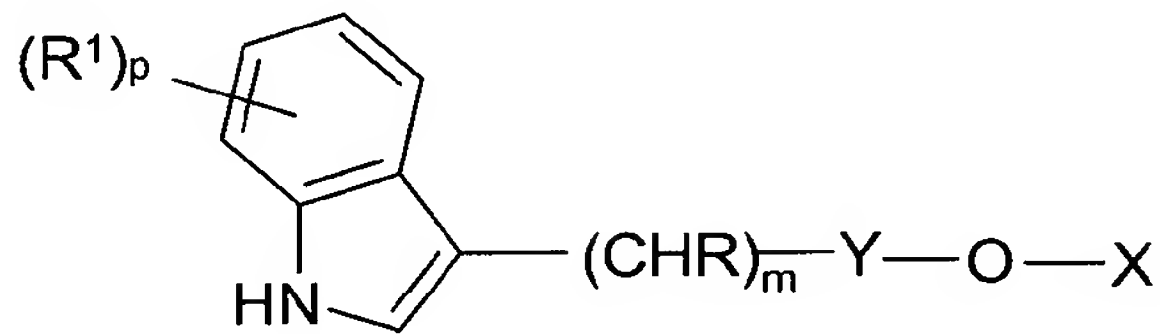


worin X, Y, R, R¹, p und m die im Patentanspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,
weisen eine starke Affinität zu den 5-HT_{1A}- und teilweise zu den 5-HT_{1D}-Rezeptoren auf.

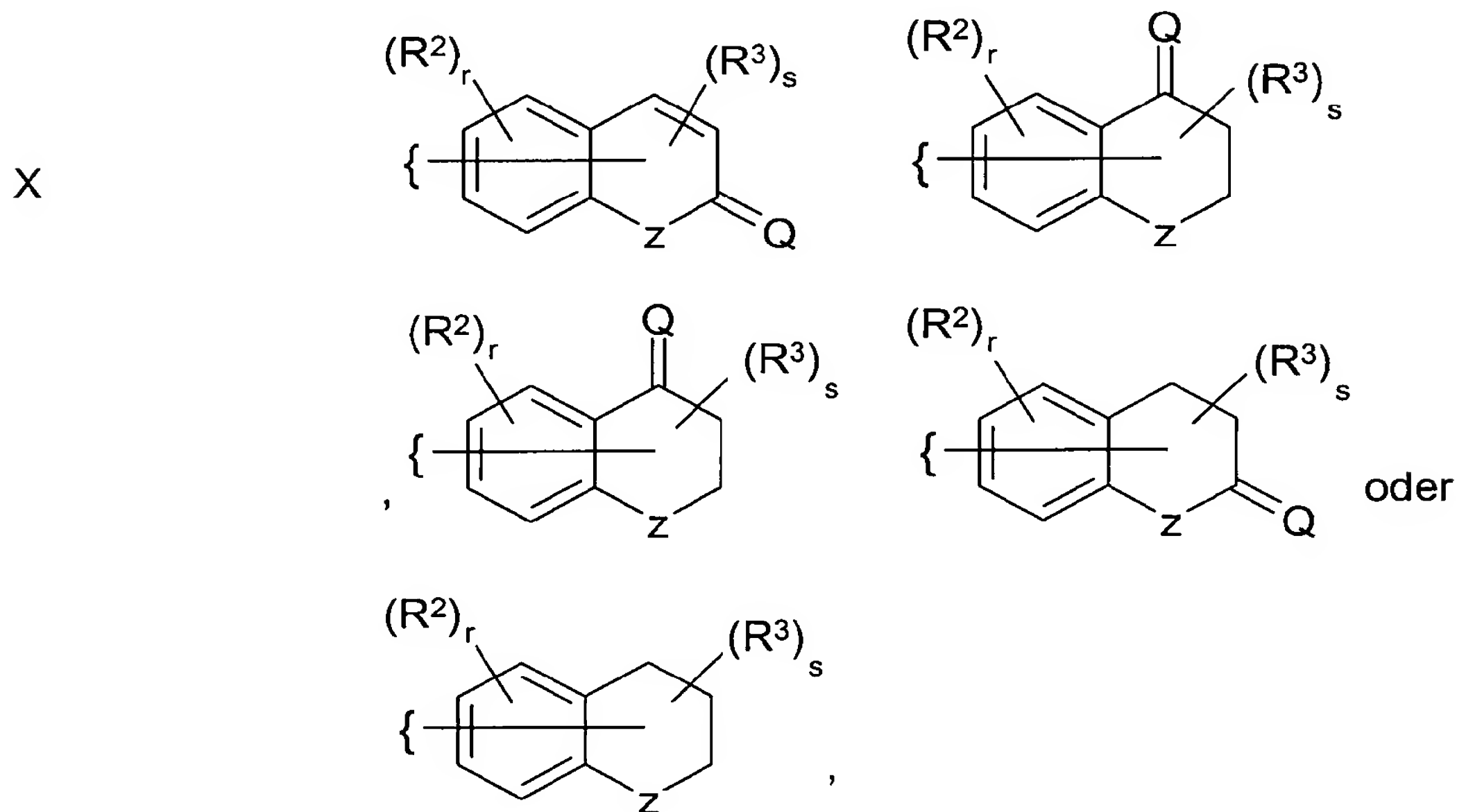
Die Verbindungen hemmen die Serotonin-Wiederaufnahme, zeigen serotonin-agonistische und -antagonistische Eigenschaften und eignen sich als Antidepressiva, Anxiolytika und zur Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen.

Beschreibung

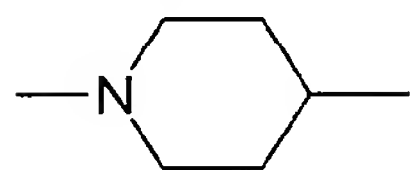
[0001] Die Erfindung betrifft Indolderivate der Formel I



worin



Z O oder N,
Y -N(R)-(CH₂)_n oder



Q O oder S

R H oder A'

R¹, R² auch bei mehrfachem Auftreten jeweils unabhängig voneinander A, OH, OA, CN, Hal, COR oder CH₂R,
R³ bei mehrfachem Auftreten jeweils unabhängig voneinander A, Hal, OH, OA, SA, COOH, COOA', CHO,
COA', SO₂A', NH₂, NHA, NA₂, CH₂NA₂, NRCOA, NRCOAr, NRCOOA, NRSO₂A, NRSO₂Ar, CH₂NRSO₂A,
NRCONH₂, NRCONHA, NRCONA₂, NRCONHAr, CONR₂, CONRA, CONA₂, SO₂NR₂, SO₂NHA, SO₂NA₂,
CH₂SO₂NH₂, CH₂SO₂NHA, CH₂SO₂NA₂,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1–10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch
-CH=CH-Gruppen und/oder auch 1–7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,

A' Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen oder Benzyl,

Hal F, Cl, Br oder I und

m 2, 3, 4, 5 oder 6

n 1, 2, 3 oder 4,

und

p, r, s, 0, 1 oder 2

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischun-
gen in allen Verhältnissen.

[0002] Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufin-
den, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden.

[0003] Es wurde gefunden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze bei guter Verträglichkeit wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen, da sie Wirkungen auf das Zentralnervensystem, insbesondere 5-HT-reuptake hemmende Wirkungen, aufweisen, indem sie die serotoninerge Transmission beeinflussen. Insbesondere weisen sie eine starke Affinität zu den 5-HT_{1A}- und teilweise zu den 5-HT_{1D}- Rezeptoren auf.

[0004] Da die Verbindungen auch die Serotonin-Wiederaufnahme hemmen, eignen sie sich insbesondere als Antidepressiva und Anxiolytika. Die Verbindungen zeigen serotonin-agonistische und -antagonistische Eigenschaften. Sie hemmen die Bindung von tritierten Serotoninliganden an hippocampale Rezeptoren (Cossery et al., European J. Pharmacol. 140 (1987), 143–155) und hemmen die synaptosomale Serotoninwiederaufnahme (Sherman et al., Life Sci. 23(1978), 1863–1870).

[0005] Zum ex-vivo Nachweis der Serotoninwiederaufnahmehemmung wird die synaptosomale Aufnahme-hemmung (Wong et al., Neuropsychopharmacol. 8(1993), 23–33) und der p-Chloramphetaminantagonismus (Fuller et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 212(1980), 115–119) herangezogen. Die 5-HT_{1D}-Affinität kann beispielsweise bestimmt werden nach der von Pauwels und Palmier in Neuropharmacology, 33, 67(1994) beschriebenen Methode.

[0006] Die Bindungseigenschaften der Verbindungen der Formel I lassen sich durch bekannte 5-HT_{1A}-(Serotonin)-Bindungstests bestimmen (5-HT_{1A}-(Serotonin)-Bindungstest: Matzen et al., J. Med. Chem., 43, 1149–1157, (2000) insbesondere Seite 1156 mit Verweis auf Eur. J. Pharmacol.: 140, 143–155(1987).

[0007] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zur Behandlung von Krankheiten eingesetzt werden, die mit dem Serotonin- Neurotransmittersystem verbunden sind und bei denen hochaffine Serotoninrezeptoren (5-HT_{1A}-Rezeptoren) und/oder 5-HT_{1D}-Rezeptoren beteiligt sind.

[0008] Die Verbindungen der Formel I eignen sich daher sowohl in der Veterinärals auch in der Humanmedizin zur Behandlung von Funktionsstörungen des Zentralnervensystems sowie von Entzündungen. Sie können zur Prophylaxe und zur Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (apoplexia cerebri) wie Schlaganfall und cerebraler Ischämien sowie zur Behandlung extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen von Neuroleptika sowie des Morbus Parkinson, zur akuten und symptomatischen Therapie der Alzheimer Krankheit sowie zur Behandlung der amyotrophen Lateralsklerose verwendet werden. Ebenso eignen sie sich als Therapeutika zur Behandlung von Hirn- und Rückenmarkstraumata. Insbesondere sind sie jedoch geeignet als Arzneimittelwirkstoffe für Anxiolytika, Antidepressiva, Antipsychotika, Neuroleptika, Antihypertonika und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD), Angstzuständen, Panikattacken, Psychosen, Anorexie, wahnhaften Zwangsvorstellungen, Migräne, der Alzheimer Krankheit, Schlafstörungen, tardiver Dyskinesien, Lernstörungen, altersabhängiger Erinnerungsstörungen, Essstörungen wie Bulimie, Drogenmissbrauch und/oder Sexualfunktionsstörungen.

[0009] Eine wichtige Indikation für die Verabreichung der Verbindung der allgemeinen Formel I sind Psychosen jeder Art, insbesondere auch Geisteskrankheiten aus dem Formenkreis der Schizophrenie. Darüber hinaus können die Verbindungen auch zur Verminderung von kognitiven Leistungsstörungen, also zur Verbesserung der Lernfähigkeit und des Gedächtnisses, eingesetzt werden. Auch zur Bekämpfung der Symptome von Morbus-Alzheimer sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I geeignet. Darüber hinaus eignen sich die erfindungsgemäßen Substanzen der allgemeinen Formel I zur Prophylaxe und Kontrolle von Hirninfarkten (Apoplexia cerebri), wie Hirnschlag und zerebrale Ischemie. Ferner kommen die Substanzen zur Behandlung von Krankheiten wie krankhafte Angstzustände, Übererregung, Hyperaktivität und Aufmerksamkeitsstörungen bei Kindern und Jugendlichen, tiefgreifende Entwicklungsstörungen und Störungen des Sozialverhaltens mit geistiger Retardierung, Depression, Zwangserkrankungen im engeren (OCD) und weiteren Sinne (OCSD) bestimmte sexuelle Funktionsstörungen, Schlafstörungen und Störungen in der Nahrungsaufnahme, sowie solcher Psychiatrischer Symptome in Rahmen der Altersdemenz und der Demenz vom Alzheimer-Typ, also Krankheiten des zentralen Nervensystems im weitesten Sinn, in Frage.

[0010] Die Verbindungen der Formel I eignen sich ebenfalls zur Behandlung von extrapyramidalen Bewegungserkrankungen, zur Behandlung von Nebenwirkungen, die bei der Behandlung von extrapyramidalen Bewegungserkrankungen mit konventionellen Anti-Parkinson-Medikamenten auftreten oder zur Behandlung von extrapyramidalen Symptomen (EPS), die durch Neuroleptika induziert werden.

[0011] Extrapyramidale Bewegungserkrankungen sind beispielsweise idiopathische Parkinson'sche Krankheit, Parkinson-Syndrom, dyskinetische choreatische oder dystonische Syndrome, Tremor, Gilles de la Torette

Syndrom, Ballismus, Muskelkrampf, Restless Legs Syndrom, Wilsons-Krankheit, Lewy bodies Dementia, Huntington und Tourette Syndrom.

[0012] Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich insbesondere auch zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen, wie z. B. Lathyrismus, Alzheimer, Parkinson, und Huntington.

[0013] Die Verbindungen der Formel I eignen sich insbesondere zur Behandlung von Nebenwirkungen, die bei der Behandlung der idiopathischen Parkinson-Krankheit mit konventionellen Parkinson-Medikamenten auftreten. Sie können deshalb auch als Zusatztherapie (add-on therapy) bei der Behandlung der Parkinson-Krankheit verwendet werden. Bekannte Parkinson-Medikamente sind Arzneimittel wie L-Dopa (Levodopa) und L-Dopa kombiniert mit Benserazid oder Carbidopa, Dopamin Agonisten wie Bromocriptin, Apomorphin, Cabergolin, Pramipexol, Ropinirol, Pergolid, Dihydro- α -ergocriptin oder Lisurid und alle Medikamente, die eine Stimulierung des Dopamin-Rezeptors bewirken, Inhibitoren der Catechol-O-methyl-Transferase (COMT) wie Entacapon oder Tolcapon, Inhibitoren der Monoamin Oxidase (MAO) wie Selegilin und Antagonisten von N-Methyl-D-aspartat (NMDA) Rezeptoren wie Amantadin oder Budipin.

[0014] Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre verträglichen Salze und Solvate können somit als aktive Inhaltsstoffe für Arzneimittel wie Anxiolytika, Antidepressiva, Neuroleptika und/oder Antihypertensiva eingesetzt werden.

[0015] Ein Maß für die Aufnahme eines Arzneimittelwirkstoffs in einen Organismus ist seine Bioverfügbarkeit.

[0016] Wird der Arzneimittelwirkstoff in Form einer Injektionslösung dem Organismus intravenös zugefügt, so liegt seine absolute Bioverfügbarkeit, d. h. der Anteil des Pharmakons, der unverändert im systemischen Blut, d. h. in den großen Kreislauf gelangt, bei 100%.

[0017] Bei oraler Vergabe eines therapeutischen Wirkstoffs liegt der Wirkstoff in der Regel als Feststoff in der Formulierung vor und muß sich daher zuerst auflösen, damit er die Eintrittsbarrieren, beispielsweise den Gastrointestinaltrakt, die Mundschleimhaut, nasale Membranen oder die Haut, insbesondere das Stratum corneum, überwinden kann bzw. vom Körper resorbiert werden kann. Daten zur Pharmakokinetik, d. h. zur Bioverfügbarkeit können analog zu der Methode von J. Shaffer et al, J. Pharm. Sciences, 1999, 88, 313–318 erhalten werden.

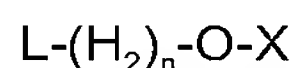
[0018] Ein weiteres Maß für die Resorbierbarkeit eines therapeutischen Wirkstoffes ist der logD-Wert, denn dieser Wert ist ein Maß für die Lipophilie eines Moleküls.

[0019] Soweit die Verbindungen der allgemeinen Formel I optisch aktiv sind, umfaßt die Formel I sowohl jede isolierte optische Antipode als auch die entsprechenden gegebenenfalls racemischen Gemische in jeder denkbaren Zusammensetzung.

[0020] Unter Solvaten der Verbindungen der Formel I werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen der Formel I verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z. B. Mono- oder Dihydrate oder Additionsverbindungen mit Alkoholen, wie z. B. mit Methanol oder Ethanol.

[0021] Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze und Solvate nach Anspruch I sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I sowie ihrer Salze und Solvate, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II

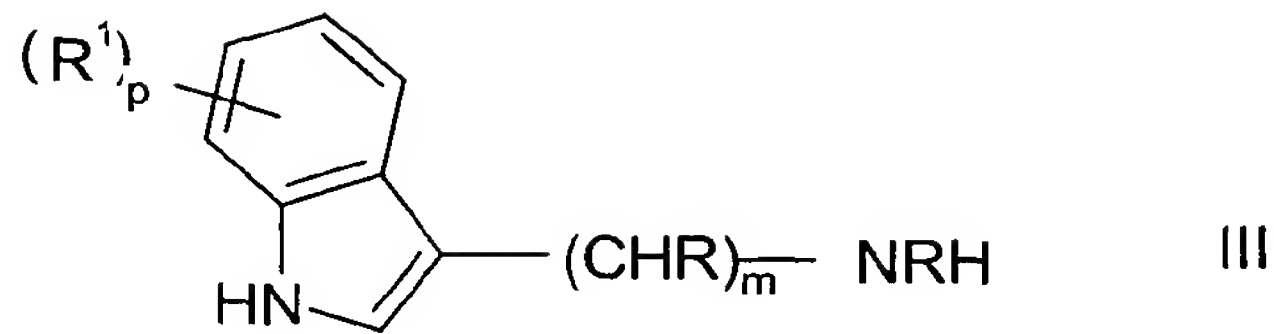


II

worin

X und n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und L eine Abgangsgruppe wie z. B. Hal oder Tosylat bedeutet,

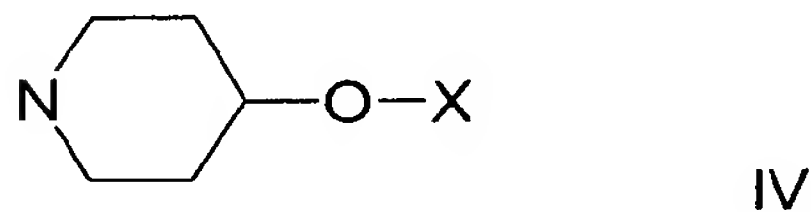
mit einer Verbindung der Formel III



worin

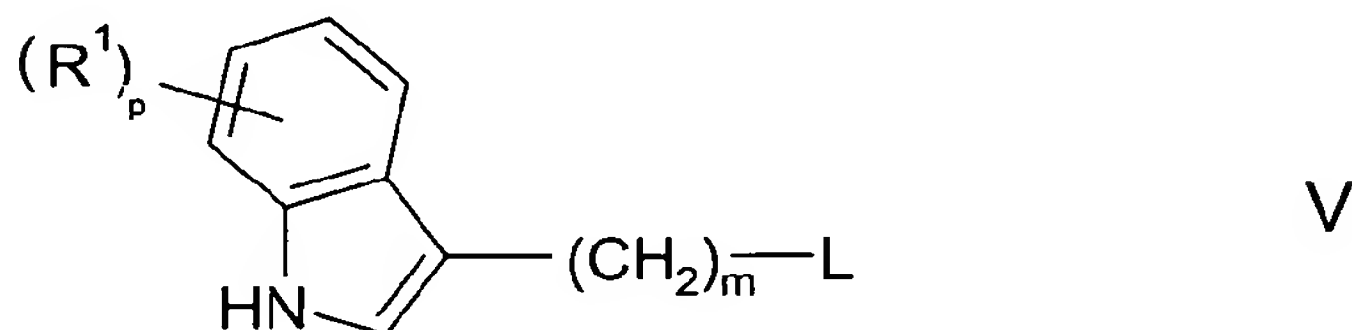
R, R¹, p und m die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt,
oder

b) eine Verbindung der Formel IV



worin

X die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,
mit einer Verbindung der Formel V



worin R¹, R¹', L, p und m die oben angegebenen Bedeutungen haben,
umsetzt,
und/oder

eine basische oder saure Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure oder Base in eines ihrer Salze oder Solvate umwandelt.

[0022] Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z. B. die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte Prodrug-Verbindungen.

[0023] Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.

[0024] Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61–67(1995) beschrieben ist.

[0025] Gegenstand der Erfindung sind auch Mischungen der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, z. B. Gemische zweier Diastereomere z. B. im Verhältnis 1 : 1, 1 : 2, 1 : 3, 1 : 4, 1 : 5, 1 : 10, 1 : 100 oder 1 : 1000.

[0026] Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

[0027] A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt z. B. Trifluormethyl.

A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder 1,1,1-Trifluorethyl.

A bedeutet auch Cycloalkyl.

Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

[0028] A' bedeutet bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Iso-

propyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl oder Benzyl.

[0029] -COA bzw. -COA' (Acyl) bedeutet vorzugsweise Acetyl, Propionyl, ferner auch Butyryl, Pentanoyl, Hexanoyl oder z. B. Benzoyl.

[0030] Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

[0031] OA bedeutet vorzugsweise z. B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy oder tert.-Butoxy.

[0032] R¹ bedeutet vorzugsweise z. B. CN oder F, ganz besonders bevorzugt CN.

[0033] p bedeutet vorzugsweise 1.

[0034] R¹ steht bevorzugt in 5-Position am Indol-Ring.

[0035] m bedeutet vorzugsweise 4.

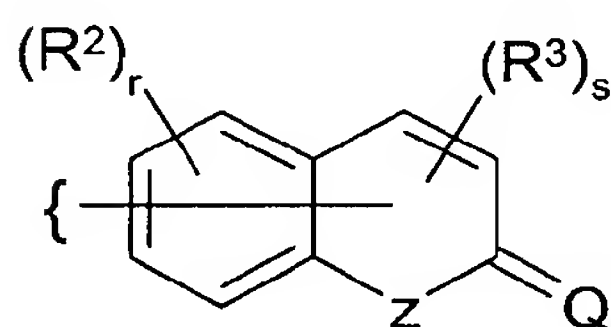
[0036] n bedeutet vorzugsweise 1 oder 2.

[0037] R² bedeutet vorzugsweise H, OA, Hal, A, SA, CN, CONH₂ oder COOA', insbesondere H oder OMe.

[0038] R³ bedeutet vorzugsweise H, A, Hal oder CN.

[0039] r, s bedeuten unabhängig voneinander bevorzugt 0 oder 1.

[0040] x bedeutet bevorzugt



x kann über die Ring-Kohlenstoff-Atome beider Ringe von x gebunden werden.

[0041] Ar bedeutet z. B. unsubstituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl, weiterhin vorzugsweise z. B. durch A, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Nitro, Cyan, Formyl, Acetyl, Propionyl, Trifluormethyl, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Benzylloxy, Sulfonamido, Methylsulfonamido, Ethylsulfonamido, Propylsulfonamido, Butylsulfonamido, Dimethylsulfonamido, Phenylsulfonamido, Carboxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Aminocarbonyl mono-, di- oder trisubstituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl.

[0042] Ar bedeutet ganz besonders bevorzugt Phenyl.

[0043] Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat.

[0044] Die Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z. B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

[0045] Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 umsetzt.

[0046] Die Ausgangsverbindungen der Formel II, III, IV und V sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können sie aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

[0047] Verbindungen der Formel I können durch nucleophile Substitution der Abgangsgruppe L der Verbindungen der Formel II, wobei L vorzugsweise Cl, Br oder I bedeutet, durch den Amin-Stickstoff der Verbindung der Formel II unter Standardbedingungen hergestellt werden. Analog können die Verbindungen der Formel I aus der Verbindung der Formel V und IV hergestellt werden.

[0048] Die Reaktionsbedingungen für nucleophile Substitutionen, wie zuvor beschrieben, sind dem Fachmann hinreichend bekannt, siehe auch Organikum, 17. Auflage, Deutscher Verlag für Wissenschaften, Berlin 1988.

[0049] Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums. Auch der Zusatz einer organischen Base wie Ethyldiisopropylamin, Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Komponente der Formel III bzw. IV oder des Alkylierungsderivates der Formel I bzw. V kann günstig sein. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 150°, normalerweise zwischen 20° und 130°.

[0050] Als inerte Lösungsmittel eignen sich z. B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, N-Methylpyrrolidon, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonensäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

[0051] Ester können z. B. mit Essigsäure oder mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden.

[0052] Ferner kann man freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkylhalogenid alkylieren, oder mit $\text{CH}_3\text{-C(=NH)-OEt}$ umsetzen, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und/oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und +30°.

[0053] Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz überführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z. B. Schwefelsäure, schweflige Säure, Dithionsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie z. B. Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z. B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Hexansäure, Octansäure, Decansäure, Hexadecansäure, Octadecansäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Trimethoxybenzoesäure, Adamantancarbonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Glycolsäure, Embonsäure, Chlorphenoxyessigsäure, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Prolin, Glyoxylsäure, Palmitinsäure, Parachlorphenoxyisobuttersäure, Cyclohexancarbonsäure, Glucose-1-phosphat, Naphthalin-mono- und disulfonsäuren oder Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z. B. Pikrate, können zur Isolierung und/oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden. Andererseits können Verbindungen der Formel I mit Basen (z. B. Natrium oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall- oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden.

[0054] Gegenstand der Erfindung sind auch die Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate als Arzneimittelwirkstoffe.

[0055] Weiterhin sind Gegenstand der Erfindung Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbe-

denklichen Salze oder Solvate als 5HT_{1A}- und/oder 5HT_{1D}-Agonisten und als Inhibitoren der 5-HT-Wiederaufnahme.

[0056] Gegenstand der Erfindung sind auch die Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate zur Anwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.

[0057] Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I können aufgrund ihrer Molekülstruktur chiral sein und können dementsprechend in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen.

[0058] Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereoisomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden kann, kann es wünschenswert sein, die Enantiomere zu verwenden. In diesen Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei der Synthese eingesetzt werden.

[0059] Im Falle racemischer Amine werden aus dem Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z. B. optisch aktiven Säuren, wie die R- und S-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure, geeignet N-geschützte Aminosäuren (z. B. N-Benzoylprolin oder N-Benzolsulfonylprolin) oder die verschiedenen optisch aktiven Camphersulfonsäuren. Vorteilhaft ist auch eine chromatographische Enantiomerentrennung mit Hilfe eines optisch aktiven Trennmittels (z. B. Dinitrobenzoylphenylglycin, Cellulosetriacetat oder andere Derivate von Kohlenhydraten oder auf Kieselgel fixierte chiral derivatisierte Methacrylatpolymere). Als Laufmittel eignen sich hierfür wäßrige oder alkoholische Lösungsmittelgemische wie z. B. Hexan/Isopropanol/Acetonitril z. B. im Verhältnis 82 : 15 : 3.

[0060] Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels (pharmazeutische Zubereitung), insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

[0061] Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

[0062] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen zur Herstellung eines Arzneimittels, welches sich zur Behandlung von menschlichen oder tierischen Krankheiten, insbesondere von Krankheiten des zentralen Nervensystems wie krankhafte Spannungszustände, Depression und/oder Psychosen, zur Verminderung von Nebenwirkungen bei der Behandlung von Bluthochdruck (z. B. mit α -Methyldopa), zur Behandlung von endoklinologischen und/oder gynäkologischen Krankheiten, z. B. zur Behandlung von Agromegalie, Hypogonadismus, sekundärer Amenorrhoe, dem postmenstruellen Syndrom und unerwünschter Laktation in der Pubertät und zur Prophylaxe und Therapie von zerebralen Krankheiten (z. B. von Migräne) insbesondere in der Geriatrie in ähnlicher Weise wie bestimmte Ergot-Alkaloide und zur Kontrolle und Prophylaxe von Hirninfarkt (Apoplexia cerebri) wie Hirnschlag und zerebraler Ischaemie, zur Behandlung von extrapyramidalen Bewegungserkrankungen, zur Behandlung von Nebenwirkungen, die bei der Behandlung von extrapyramidalen Bewegungserkrankungen mit konventionellen Anti-Parkinson-Medikamenten auftreten oder zur Behandlung von extrapyramidalen Symptomen (EPS), die durch Neuroleptika induziert werden, eignet. Darüber hinaus sind die pharmazeutischen Zubereitungen und Arzneimittel, die eine Verbindung der allgemeinen Formel I enthalten, zur Verbesserung des kognitiven Leistungsvermögens und zur Behandlung von Morbus-Alzheimer-Symptomen geeignet. Insbesondere eignen sich solche Arzneimittel zur Behandlung von Geisteskrankheiten aus dem Formenkreis der Schizophrenie und zur Bekämpfung von psychotischen Angstzuständen. Der Begriff Behandlung schließt im Rahmen der Erfindung Prophylaxe und Therapie menschlicher oder tierischer Krankheiten ein.

[0063] Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung von Verbindungen der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Krankheiten, die mit dem Serotonin-Neurotransmittersystem verbunden sind und bei denen hochaffine Serotoninrezeptoren (5-HT_{1A}-Rezeptoren)

ren) und/oder 5-HT_{1D}-Rezeptoren beteiligt sind.

[0064] Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung von Verbindungen der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels als Anxiolytikum, Antidepressivum, Neuroleptikum und/oder Antihypertensivum.

[0065] Die Substanzen der allgemeinen Formel I werden normalerweise analog zu bekannten, kommerziell erhältlichen pharmazeutischen Zubereitungen (z. B. von Bromocriptin und Dihydroergocornin), vorzugsweise in Dosen von zwischen 0,2 und 500 mg, insbesondere von zwischen 0,2 und 15 mg pro Dosisseinheit verabreicht. Die tägliche Dosisseinheit ist zwischen 0,001 und 10 mg pro kg Körpergewicht. Geringe Dosen (von zwischen 0,2 und 1 mg pro Dosisseinheit, 0,001 bis 0,005 mg pro kg Körpergewicht) sind besonders geeignet für pharmazeutische Zubereitungen zur Behandlung von Migräne. Eine Dosis zwischen 10 und 50 mg pro Dosisseinheit wird für andere Indikationen bevorzugt. Allerdings hängt die zu verabreichende Dosis von einer Vielzahl von Faktoren ab, z. B. von der Wirksamkeit der entsprechenden Komponente, dem Alter, dem Körpergewicht und der allgemeinen Verfassung des Patienten.

[0066] Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

[0067] Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von
(a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und
(b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

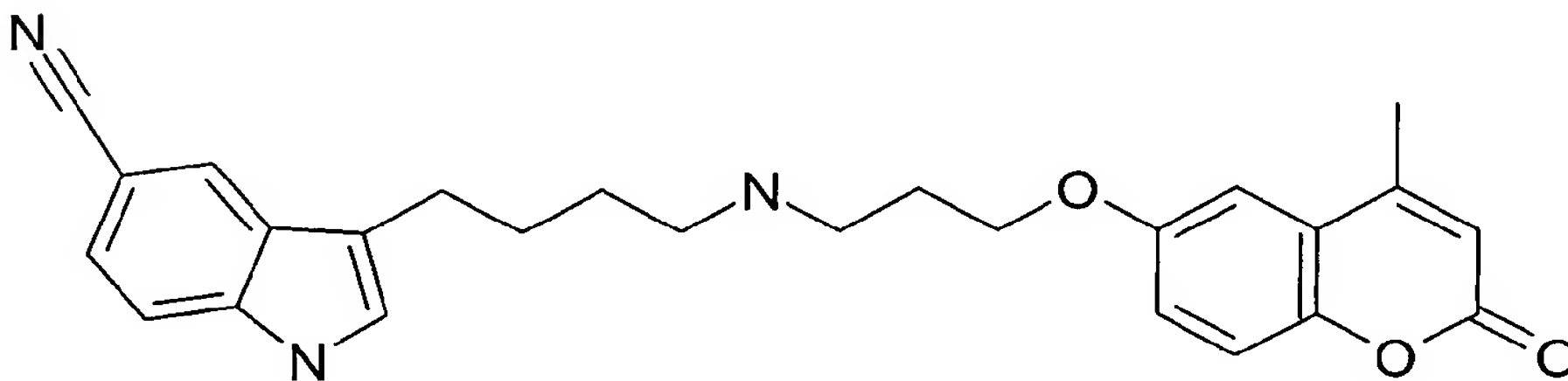
[0068] Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z. B. separate Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophilisierter Form vorliegt.

[0069] Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel, durch präparative HPLC und/oder durch Kristallisation. Die gereinigten Verbindungen werden gegebenenfalls gefriergetrocknet.

Massenspektrometrie (MS):

EI(Elektronenstoß-Ionisation) M⁺
FAB(Fast Atom Bombardment)(M + H)⁺
ESI(Electrospray Ionization)(M + H)⁺ (wenn nichts anderes angegeben)

Beispiel 1



[0070] 1.12 g 6-Hydroxy-4-methylcumarin (Lancaster) werden in 50 ml Aceton gelöst und nacheinander 1.8 g Kaliumcarbonat, 20 mg Kaliumiodid und 2.5 ml 1-Brom-3-chlor-propan zugegeben. Es wird über Nacht unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird das Lösungsmittel einrotiert, das Gnaze mit Wasser ausgenommen und mit Essigester extrahiert. Nach dem Trocknen und einrotieren des Essigesters erhält man 1.59 g weiße Festsubstanz.

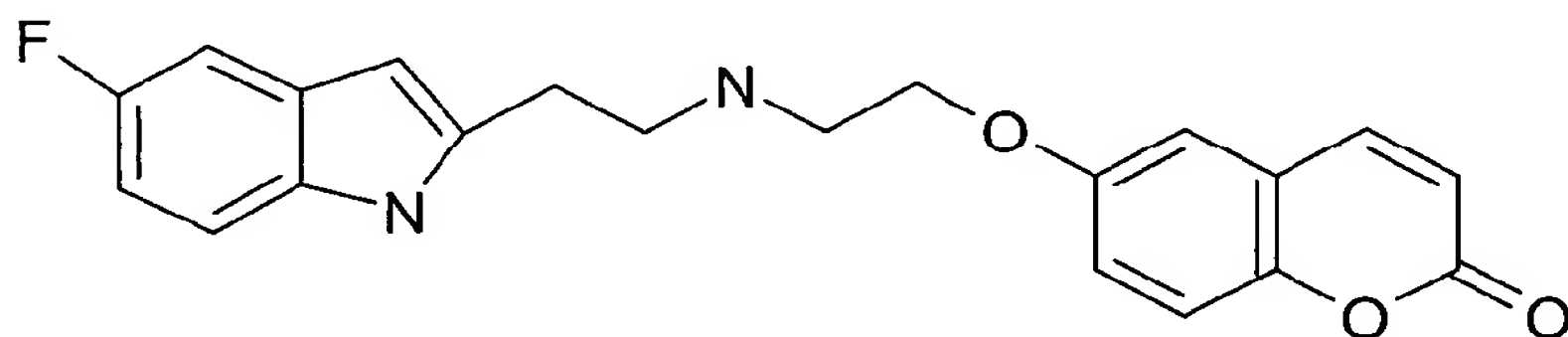
HPLC-MS(M + H)⁺253

[0071] 280 mg des oben hergestellten 6-(3-Chloro-propoxy)-4-methyl-chromen-2-one und 300 mg 3-(4-Amino-butyl)-1H-indole-5-carbonitrile werden in 30 ml Acetonitril gelöst. Es werden 370 mg Kaliumcarbonat und 140 mg Kaliumiodid zugegeben. Das Ganze wird 2 Tage unter Rückfluß mit Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat ausgeschüttelt. Nach Trocknen und Einrotieren erhält man 470 mg dunkelbraunes Öl.

[0072] Das erhaltene Rohprodukt wird durch eine Flash-Chromatographie (Dichlormethan : Methanol 9 : 1 nach 7 : 3) aufgereinigt.

[0073] Es wurden 90 mg der gewünschten Verbindung EMD 487102 erhalten:
EI-MS(M)⁺429

Beispiel 2



[0074] 3.243 g 7-Hydroxycoumarin werden in 50 ml Aceton gelöst und nacheinander werden 2.76 g Kaliumcarbonat, 33 mg Kaliumiodid und 3.3 ml 1-Brom-2-chlorethan zugegeben. Das Gemisch wird 3 Tage unter Rückfluß gekocht. Vom ungelösten Rückstand wird abfiltriert und das Lösungsmittel einrotiert.

[0075] Zur Reinigung wird eine Flash-Chromatographie (Dichlormethan : Methanol 97 : 3) verwendet. Man erhält 3.1 g weiße Festsubstanz.

HPLC-MS(M + H)⁺225

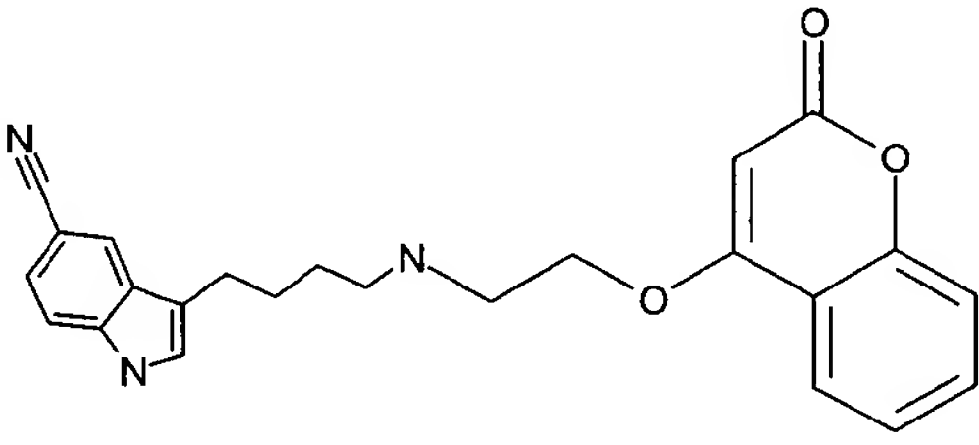
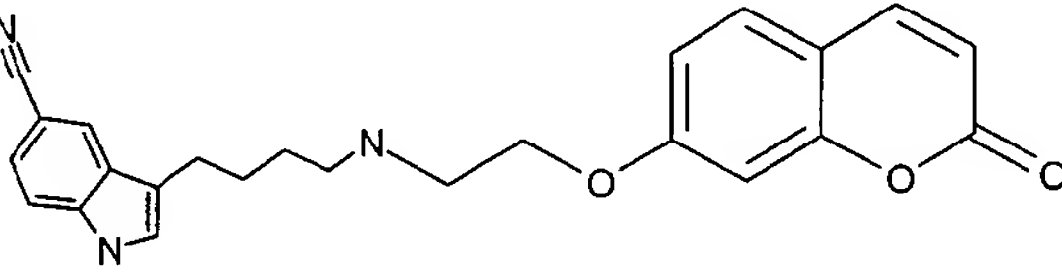
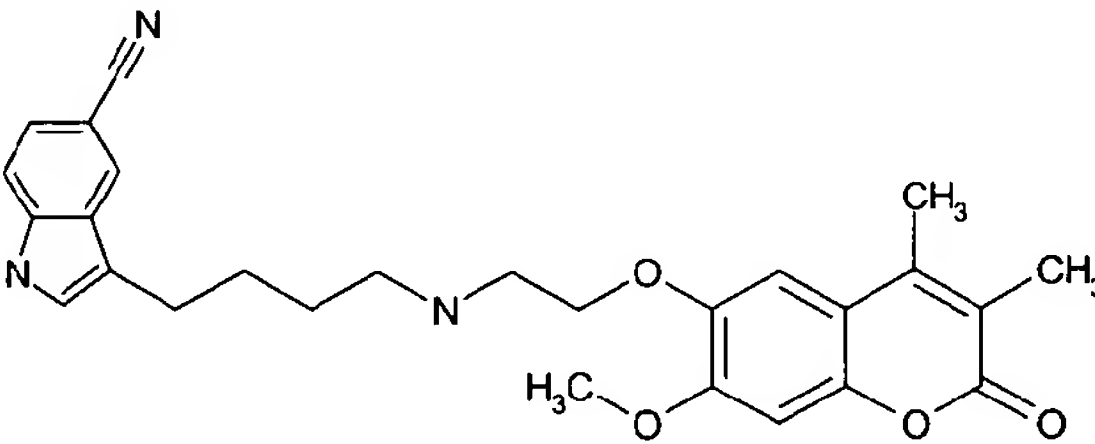
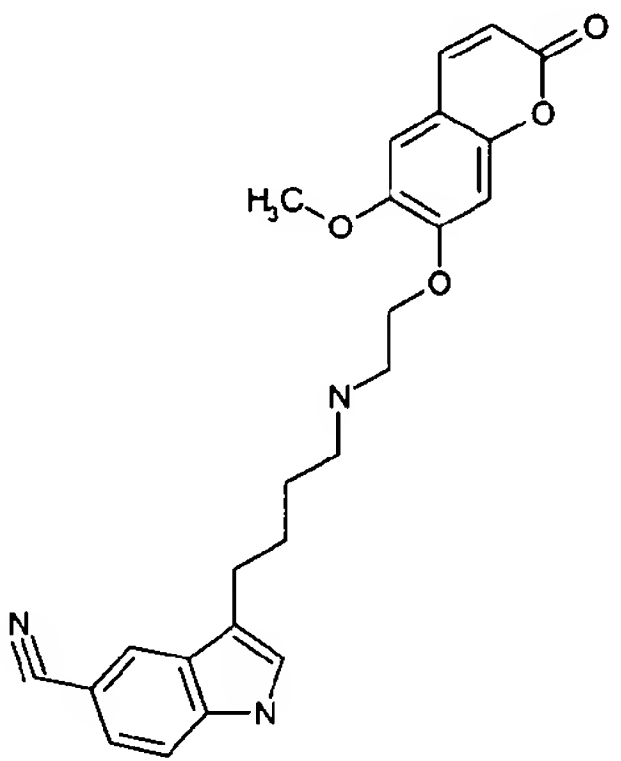
200 mg des oben hergestellten 7-(2-Chloro-ethoxy)-chromen-2-ones werden in 10 ml Acetonitril gelöst. Nacheinander gibt man 191 mg 2-(5-Fluoro-1H-indol-3-yl)-ethylamine, 369 mg Kaliumcarbonat und 166 mg Kaliumiodid zu. Das Reaktionsgemisch wird 5 Tage unter Rückfluß gekocht.

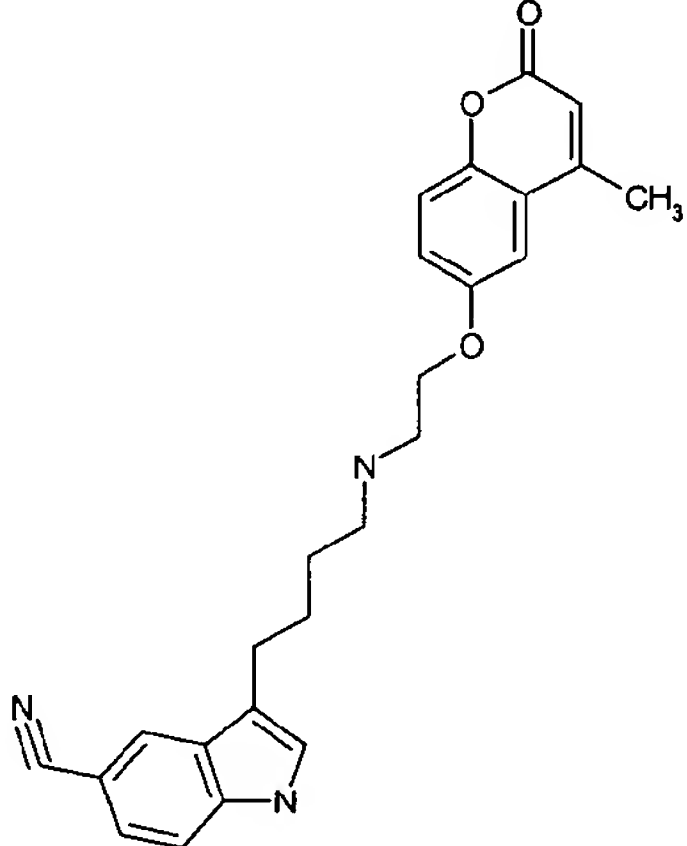
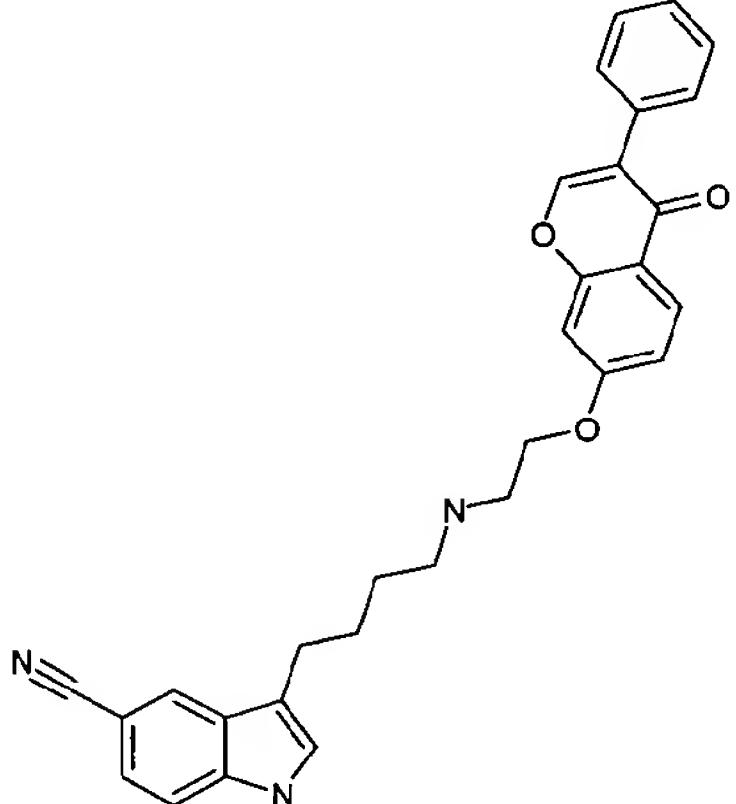
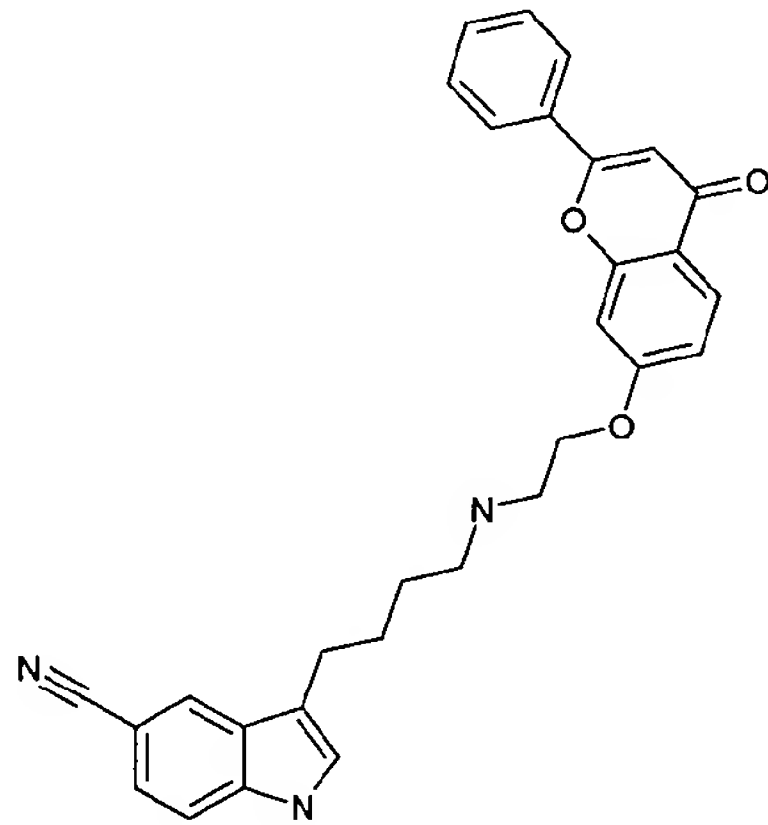
[0076] Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch in Wasser/Eis gegossen. Es erfolgt eine Extraktion mit Essigester. Die gesamten organischen Phasen werden mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird am Rotavapor abgezogen.

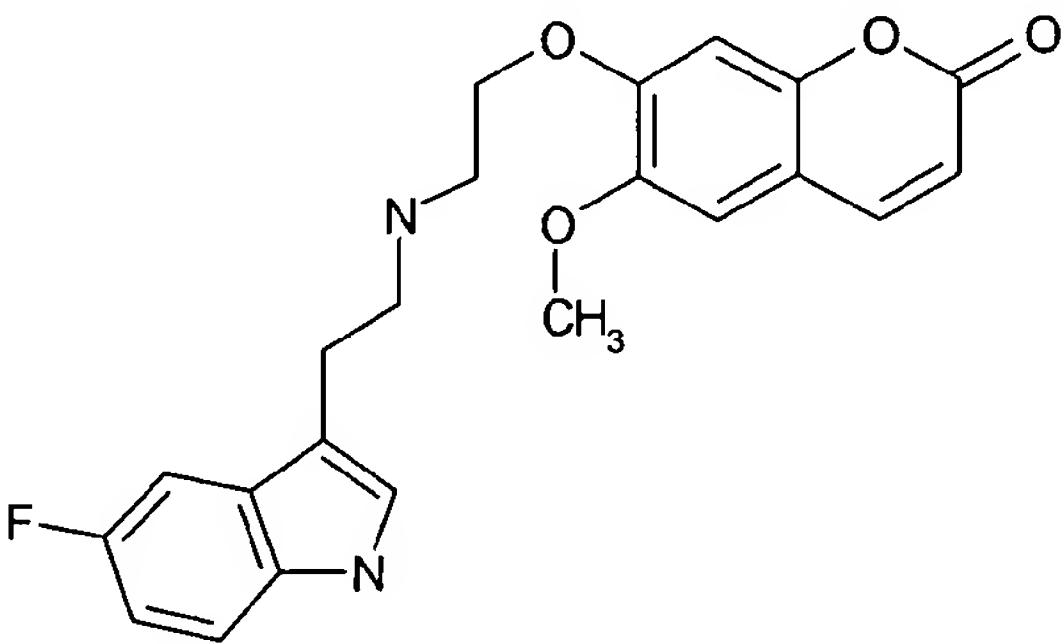
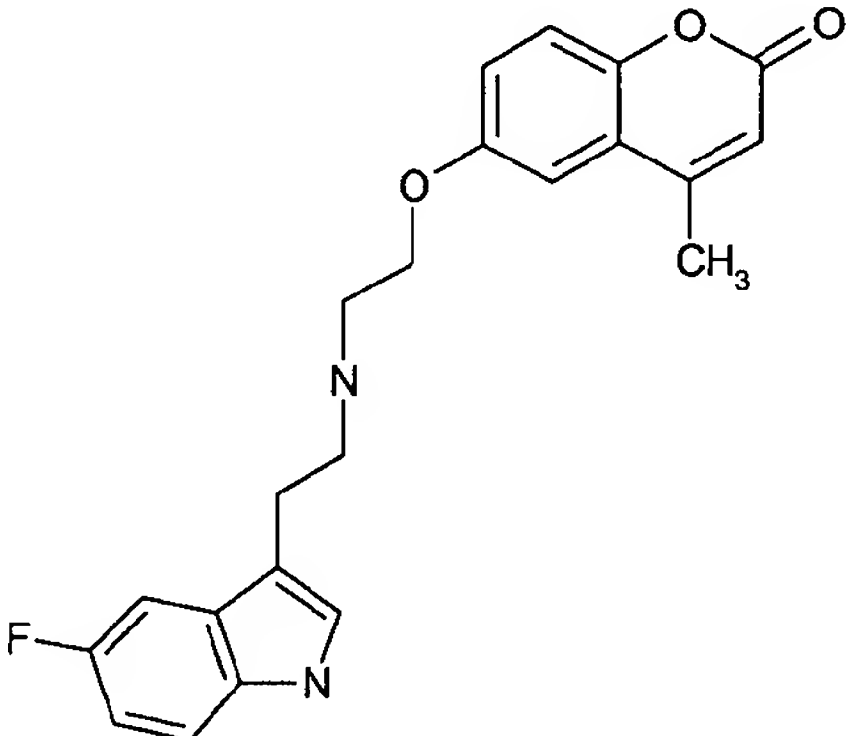
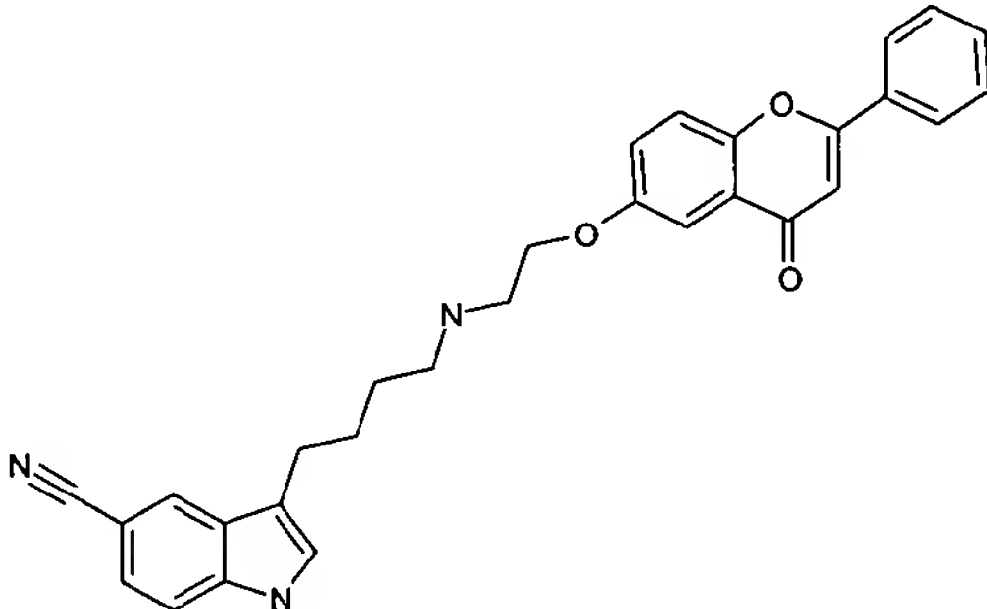
[0077] Zur Reinigung erfolgt eine präparative HPLC.

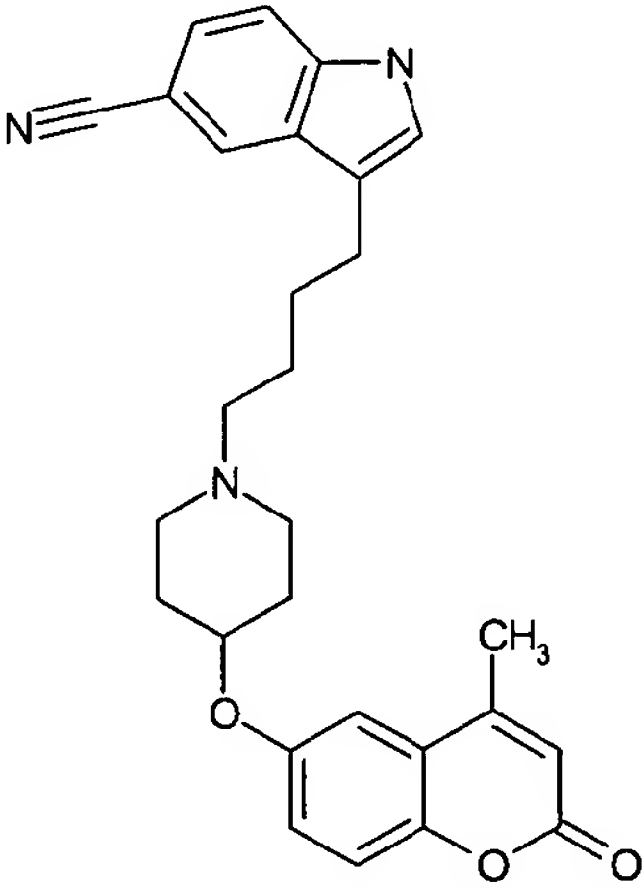
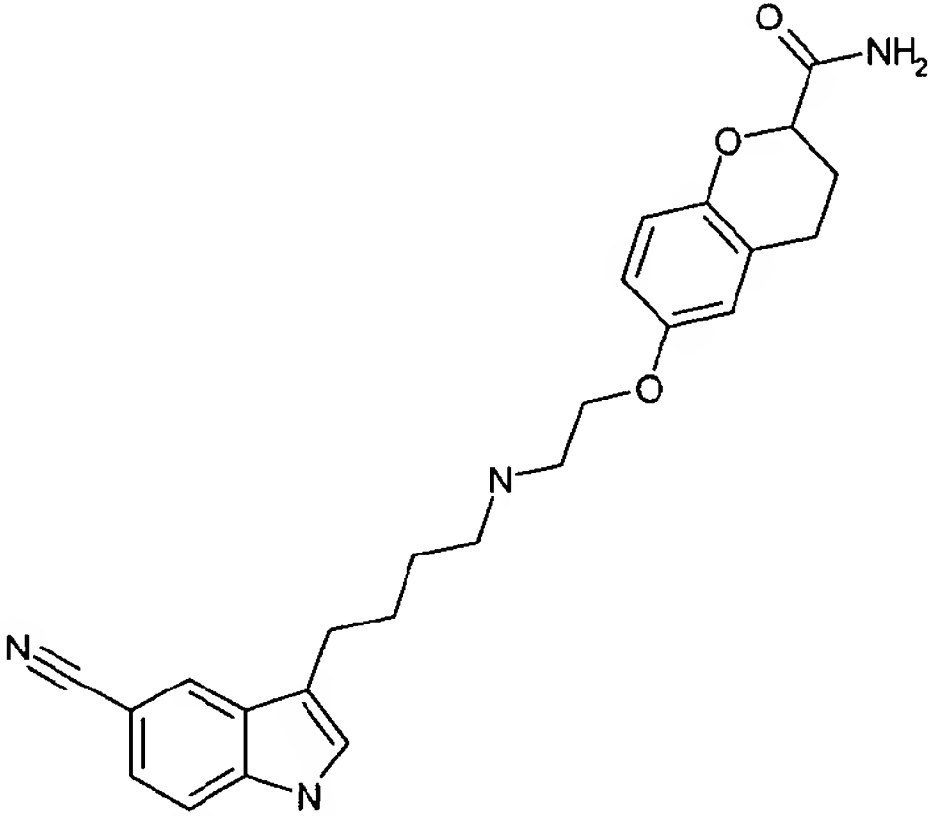
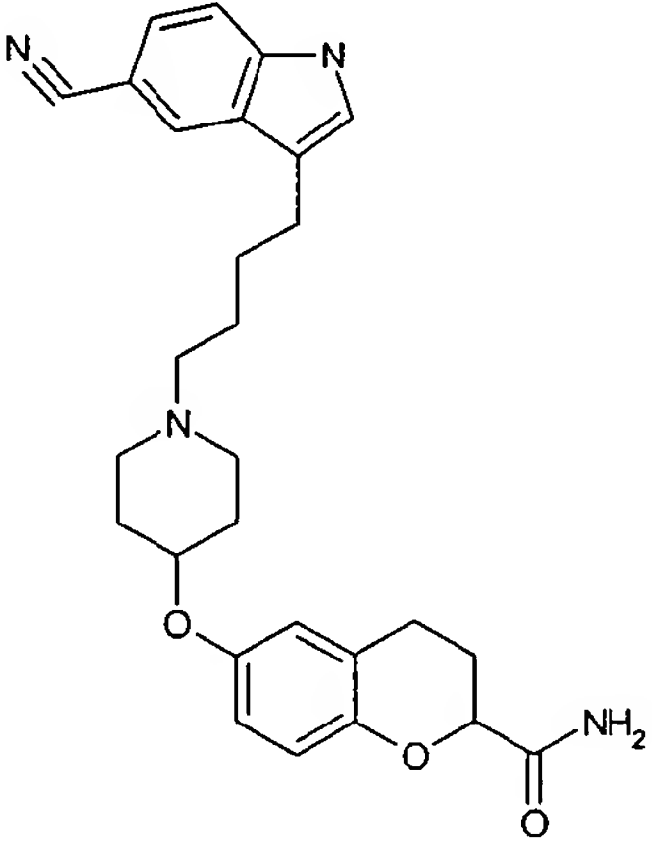
Unter Verwendung der entsprechenden Vorstufen lassen sich die folgenden erfindungsgemäßen Verbindungen erhalten:

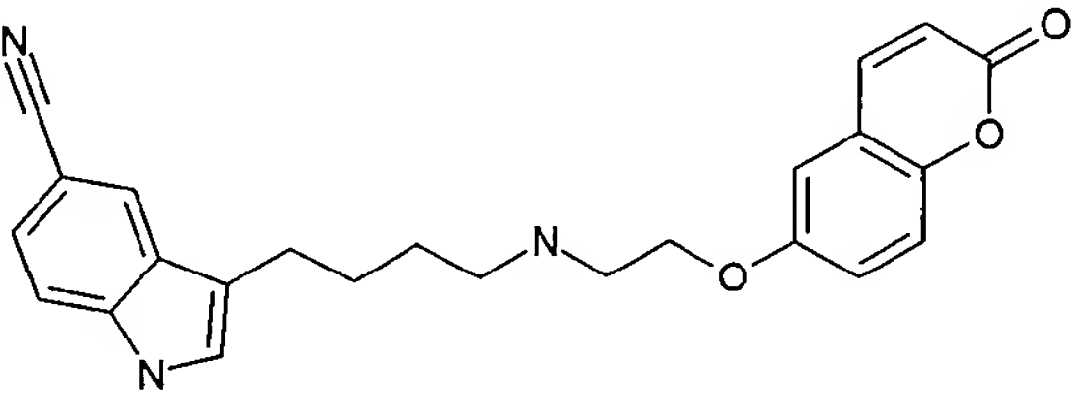
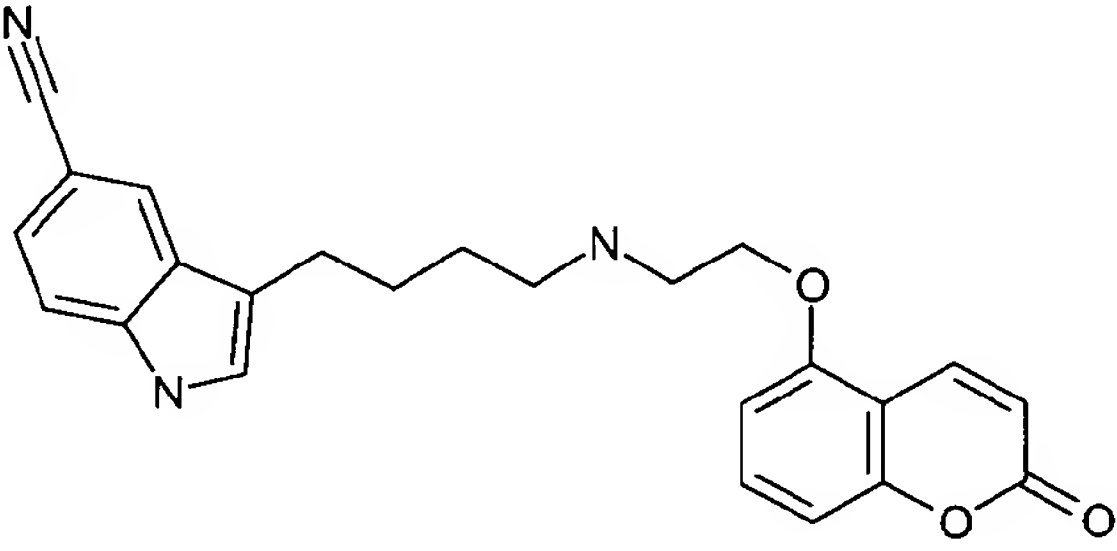
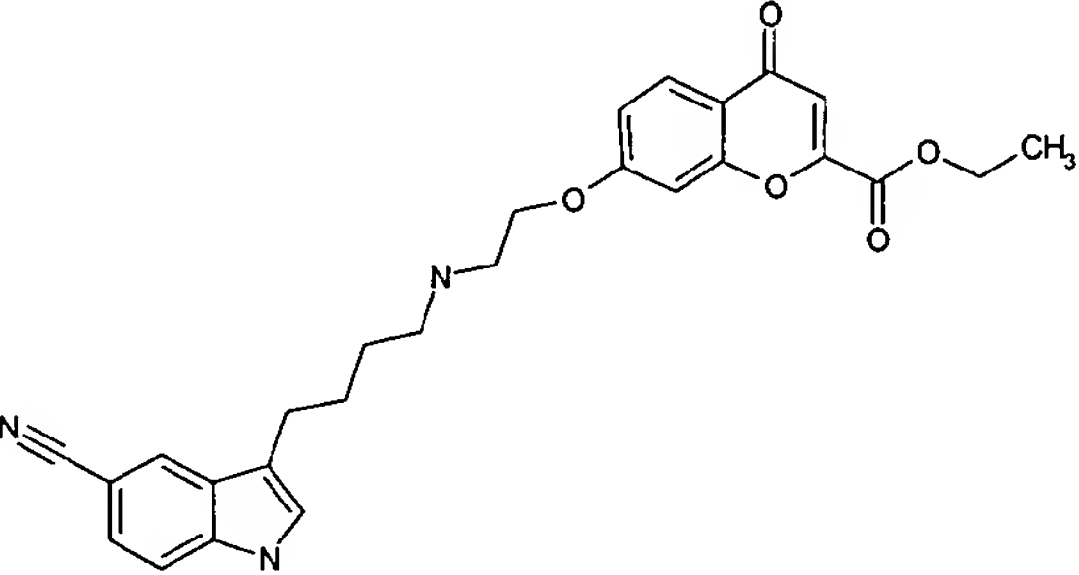
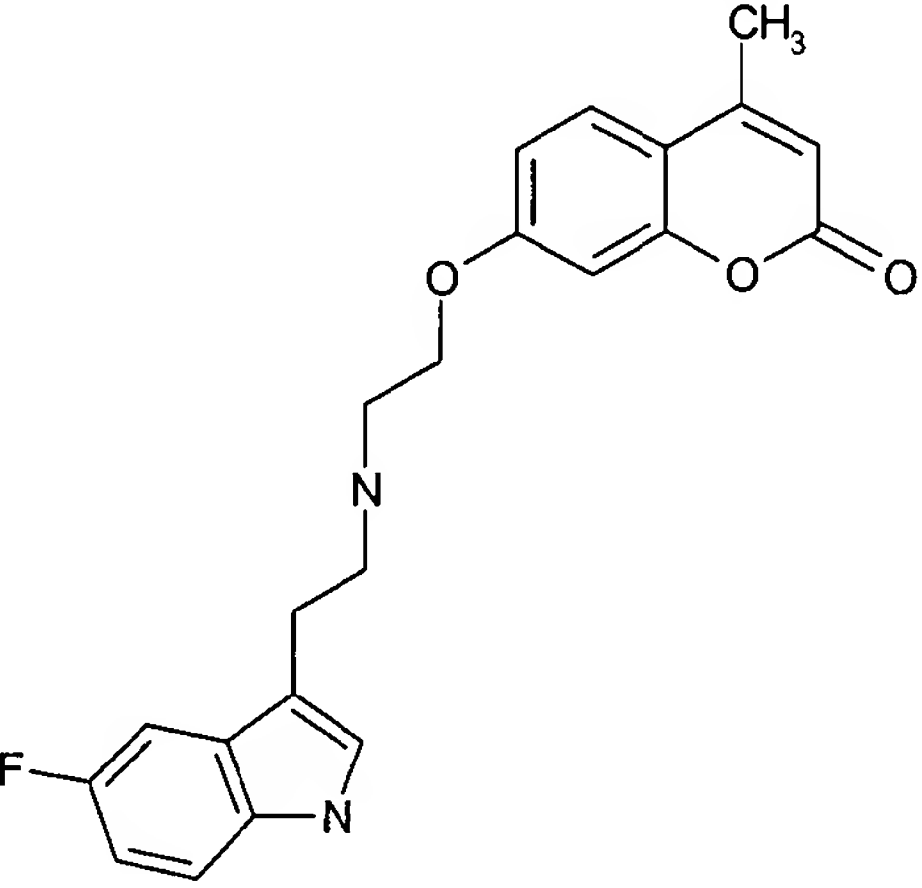
Beispiele 3)–43):

3)	 <chem>N#Cc1ccc2c(c1)c[nH]2CCCCNCCCOc3cc4c(c3)oc(=O)cc4</chem>
4)	 <chem>N#Cc1ccc2c(c1)c[nH]2CCCCNCCCOc3cc4c(c3)oc(=O)cc4</chem>
5)	 <chem>N#Cc1ccc2c(c1)c[nH]2CCCCCCNCCOc3cc4c(c3)oc(=O)c(C)c4OC</chem>
6)	 <chem>N#Cc1ccc2c(c1)c[nH]2CCCCNCCOc3cc4c(c3)oc(=O)cc4OC</chem>

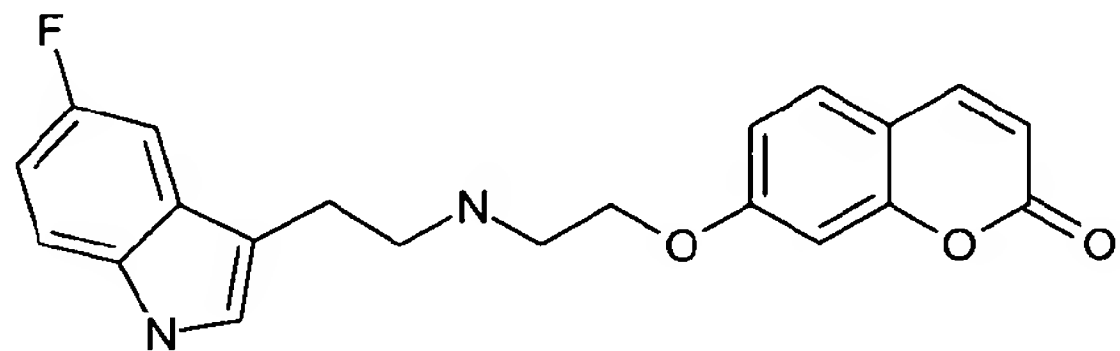
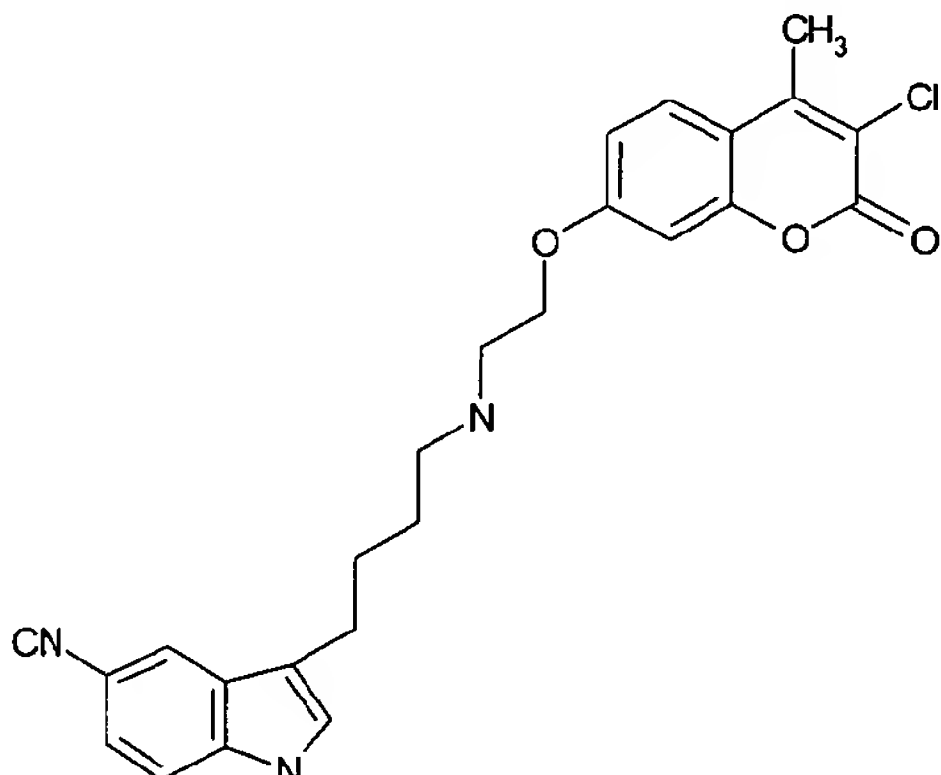
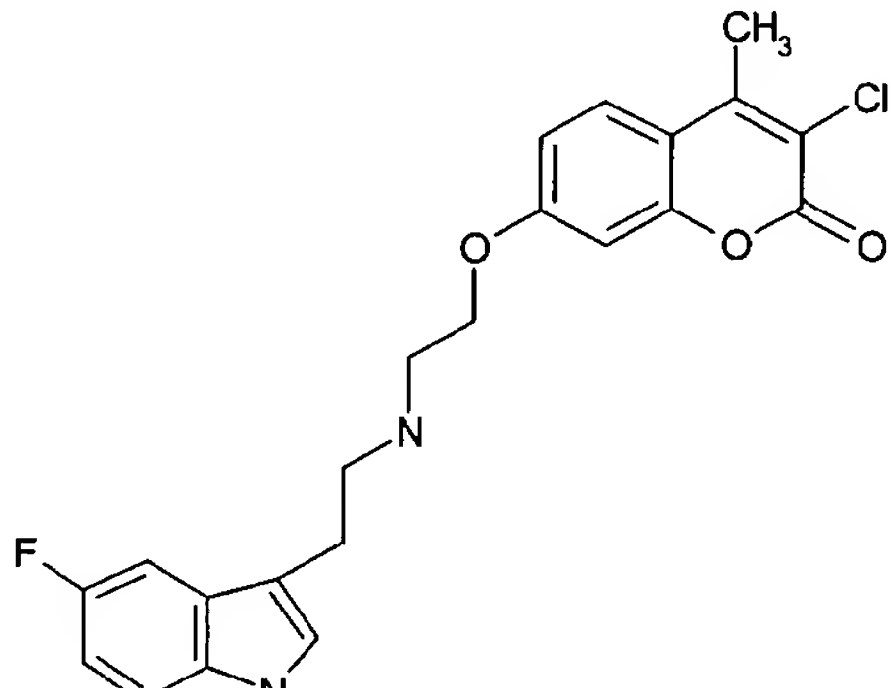
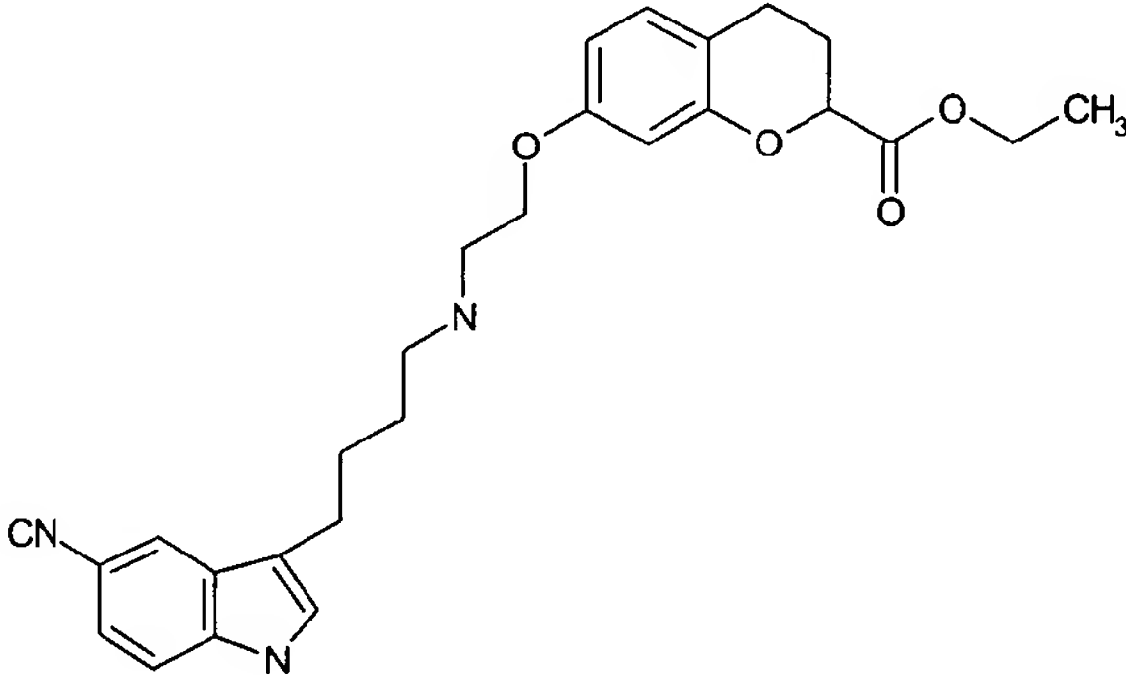
7)	 <chem>Cc1cc2c(c1)oc(=O)c2Oc3ccc(OCCNCCCCc4cnc5ccc(C#N)cc45)cc3</chem>
8)	 <chem>c1ccc(cc1)c2cc3c(c2)oc(=O)c3Oc4ccc(OCCNCCCCc5cnc6ccc(C#N)cc56)cc4</chem>
9)	 <chem>c1ccc(cc1)c2cc3c(c2)oc(=O)c3Oc4ccc(OCCNCCCCc5cnc6ccc(C#N)cc56)cc4</chem>

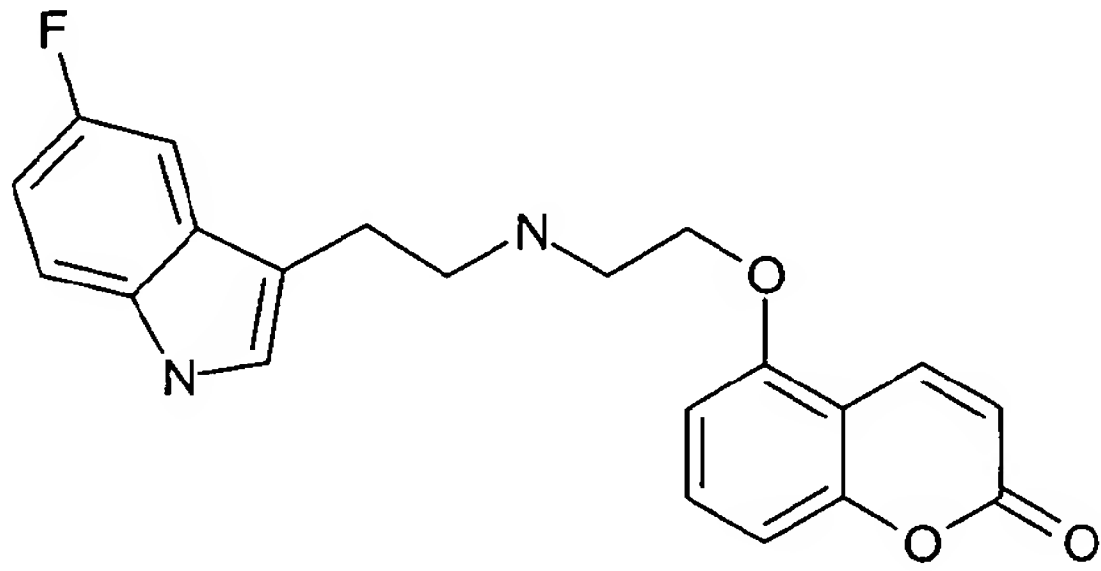
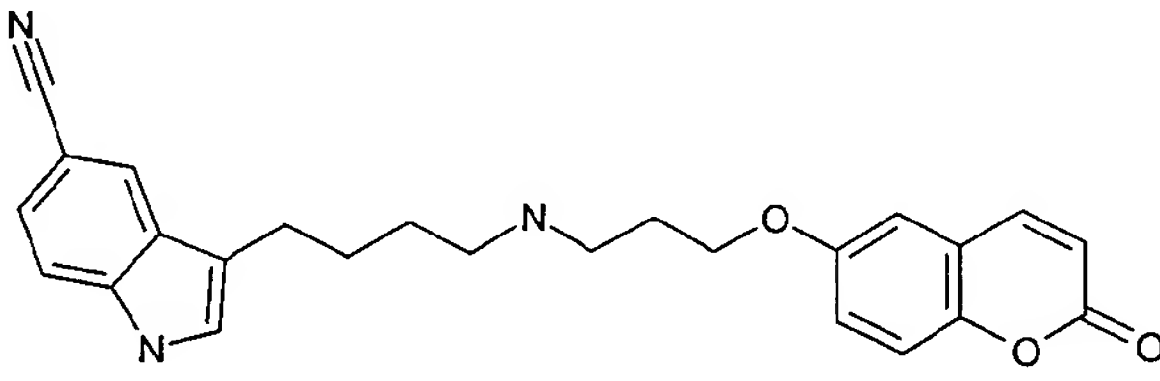
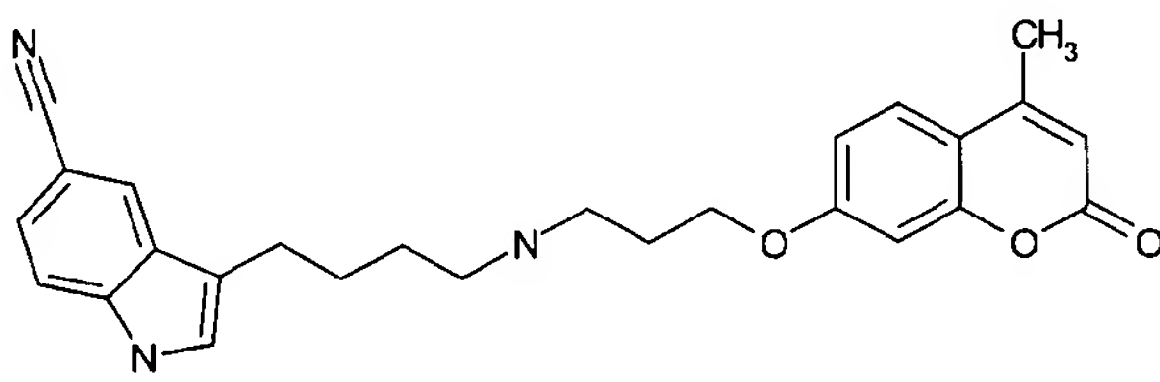
10)	 <chem>COc1ccc2c(c1)oc(=O)ccc2OCCNCCCc3c[nH]c4cc(F)ccc34</chem>
11)	 <chem>CC1=CC=C2C(=C1)OC(=O)C=C2OCCCNCCCc3c[nH]c4cc(F)ccc34</chem>
12)	 <chem>O=C1C=C(C(=O)C1c2ccccc2)Oc3ccc(OCCCNCCCCc4c[nH]c5cc(C#N)ccc45)cc3</chem>

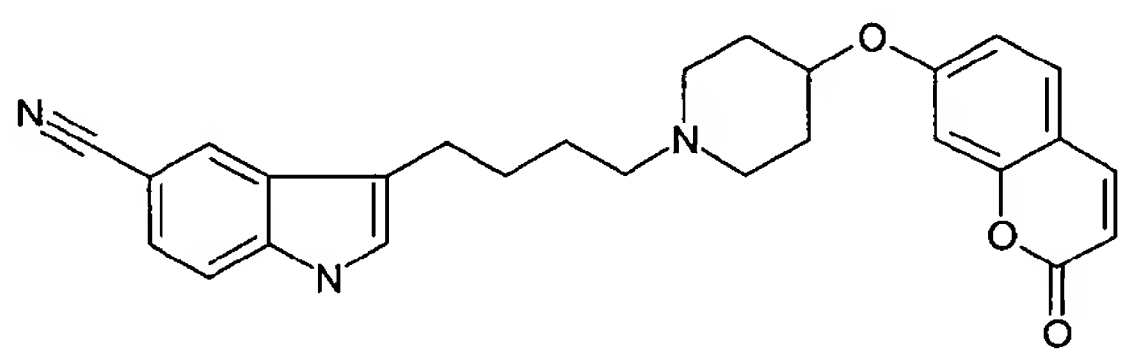
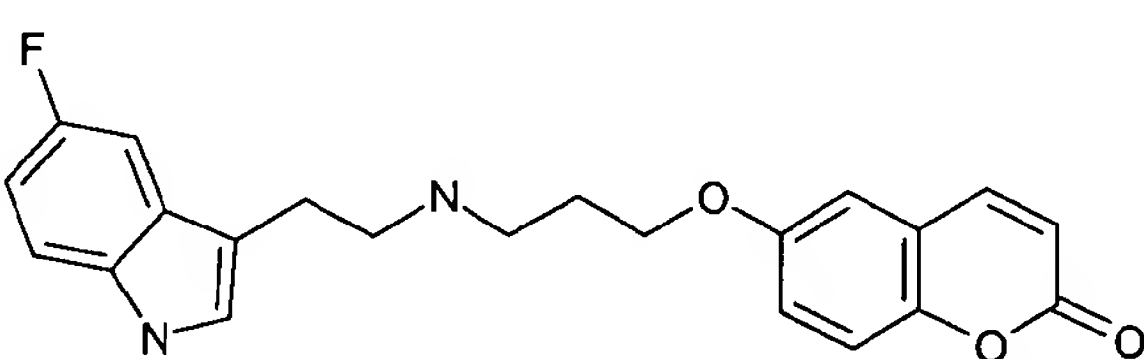
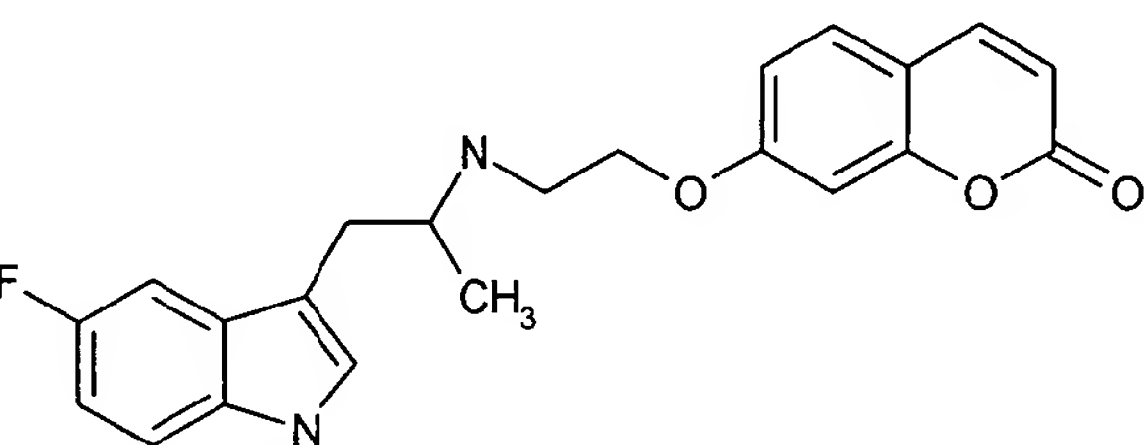
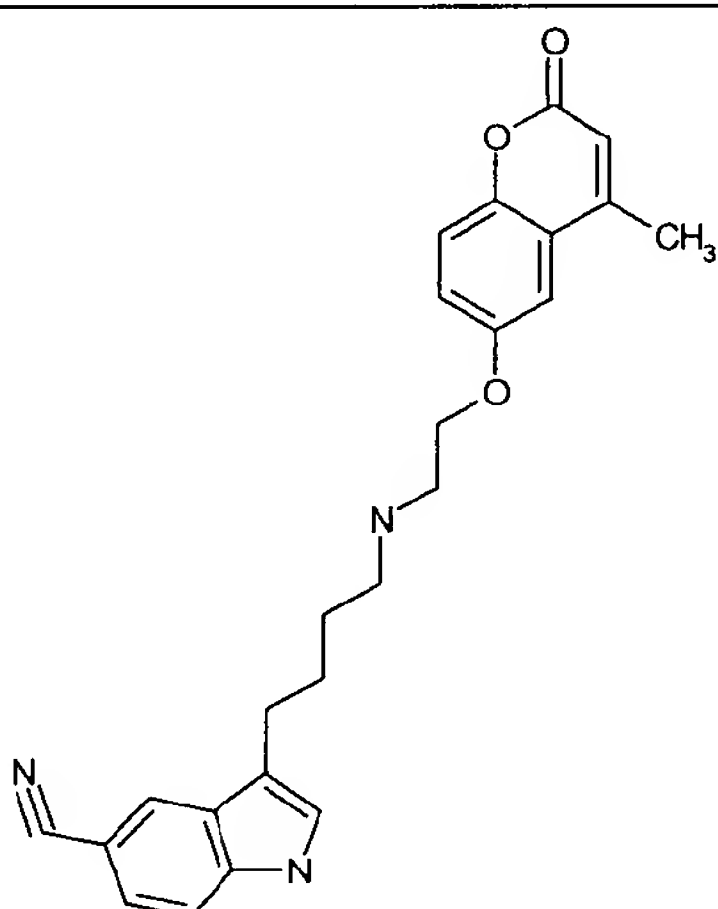
13)	 <chem>N#Cc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)CCCCN3CCCCC3Oc4ccc5c(c4)oc(=O)c(C)c5</chem>
14)	 <chem>N#Cc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)CCCCN3CCCCC3Oc4ccc5c(c4)oc(=O)c(N)cc5</chem>
15)	 <chem>N#Cc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)CCCCN3CCCCC3Oc4ccc5c(c4)oc(=O)c(N)cc5</chem>

16)	 <chem>N#Cc1ccc2c(c1)c[nH]2CCCCNCCOC3=CC=C(C=C3)Oc4ccc(=O)cc4</chem>
17)	 <chem>N#Cc1ccc2c(c1)c[nH]2CCCCNCCOC3=CC=C(C=C3)Oc4ccccc4C5=CC(=O)OC(=O)C=C5</chem>
18)	 <chem>N#Cc1ccc2c(c1)c[nH]2CCCCNCCOC3=CC=C(C=C3)Oc4cc(OC(=O)OCC)oc(=O)c4C5=CC(=O)OC(=O)C=C5</chem>
19)	 <chem>Cc1cc(=O)oc2cc(OC)ccc2Oc3ccccc3CNCCc4c[nH]c5cc(F)ccc45</chem>

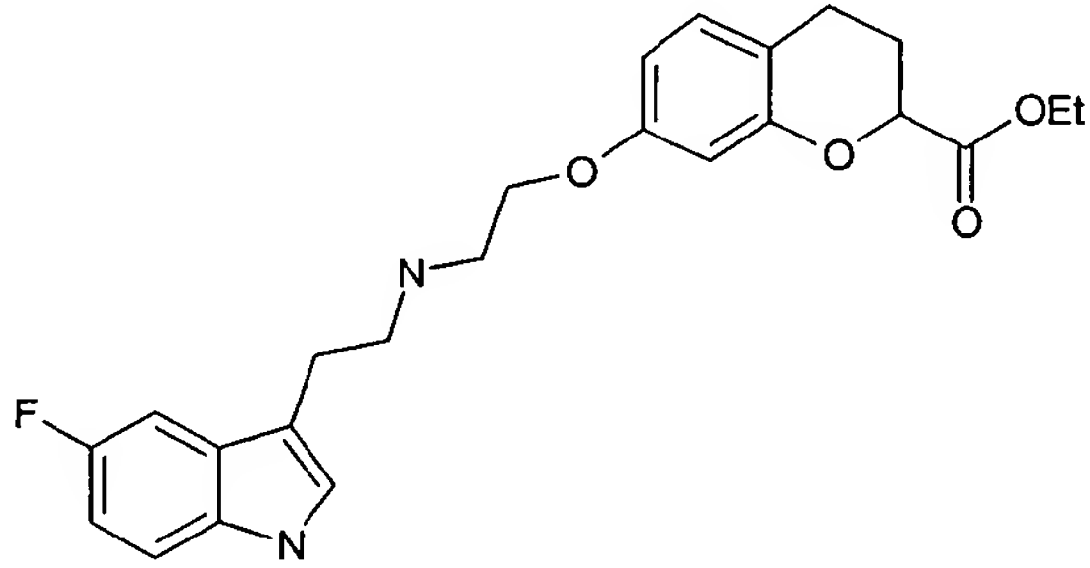
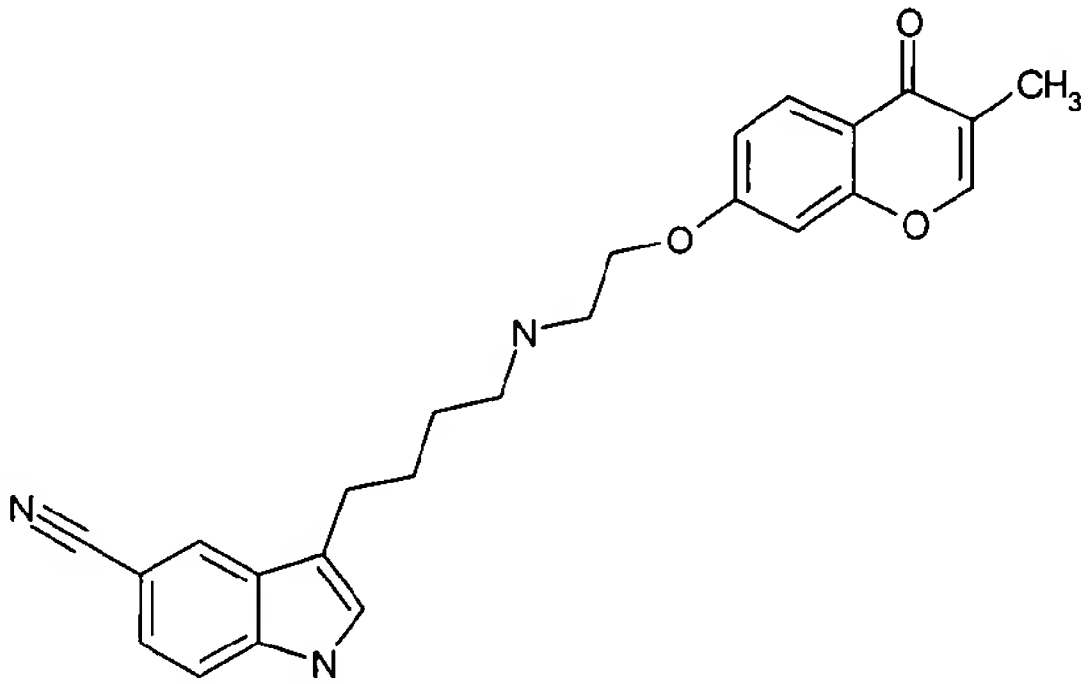
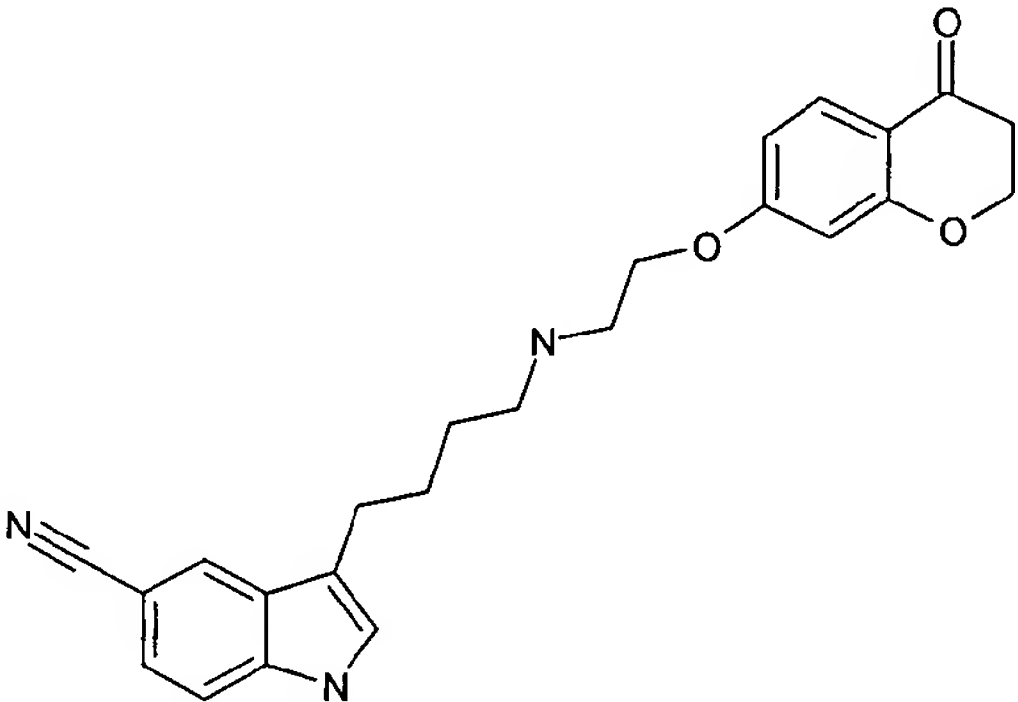
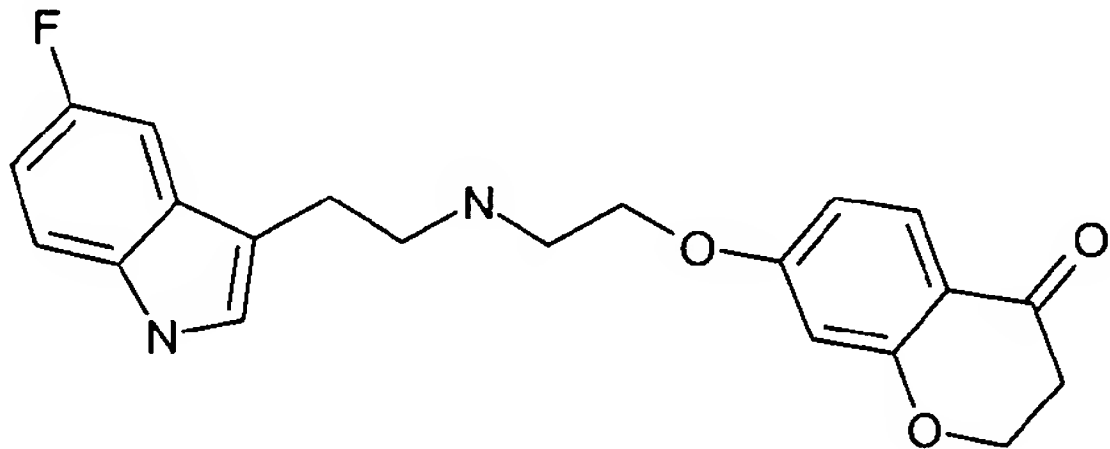
20)	 <chem>N#Cc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)CCCCNCCCOc3ccc4c(c3)oc(=O)c(C)c4</chem>
21)	 <chem>N#Cc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)CCNCCOc3ccc4c(c3)oc(=O)c4</chem>
22)	 <chem>N#Cc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)CCNCCOc3ccc4c(c3)oc(=O)c(C)c4</chem>
23)	 <chem>N#Cc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)CCNCCOc3ccc4c(c3)oc(=O)c(C)c4</chem>

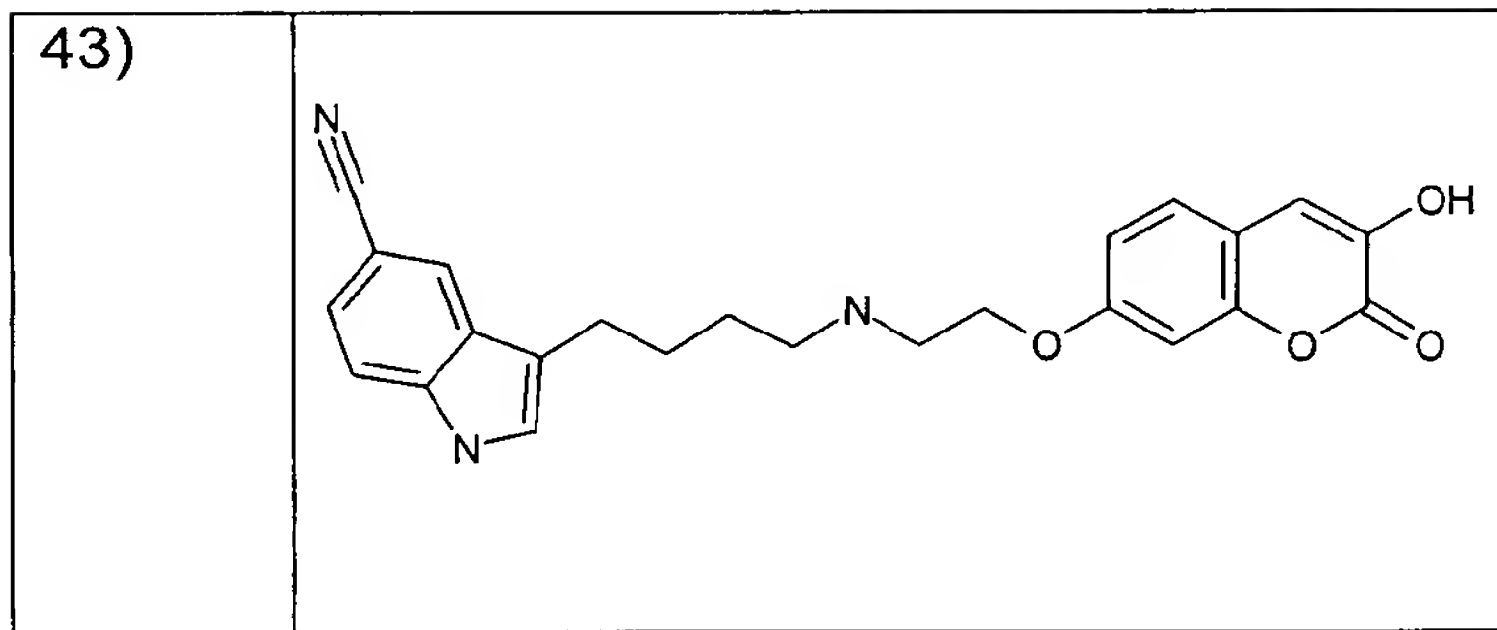
24)	 <chem>Fc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)CCCNCCOc3ccc4c(c3)oc(=O)cc4</chem>
25)	 <chem>N#Cc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)CCCCNCCOc3ccc4c(c3)c(C)c(Cl)c(=O)o4</chem>
26)	 <chem>Fc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)CCCNCCOc3ccc4c(c3)c(C)c(Cl)c(=O)o4</chem>
27)	 <chem>N#Cc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)CCCCNCCOc3ccc4c(c3)OC(=O)OCC4</chem>

28)	 <chem>Fc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)CCCNCCOC3=CC=C4C(=C3)OC(=O)C=C4</chem>
29)	 <chem>N#Cc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)CCCCNCCOC3=CC=C4C(=C3)OC(=O)C=C4</chem>
30)	 <chem>N#Cc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)CCCCNCCOC3=CC=C4C(=C3)OC(=O)C(=C4)C</chem>

31)	 <chem>N#Cc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)CCCCN3CCCCC3Oc4ccc5c(c4)oc(=O)c=C5</chem>
32)	 <chem>Fc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)CCNCCCOc3ccc4c(c3)oc(=O)c=C4</chem>
33)	 <chem>C[C@H](Cc1c[nH]c2cc(F)ccc12)NCCOc3ccc4c(c3)oc(=O)c=C4</chem>
34)	 <chem>N#Cc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)CCCNCCOc3ccc4c(c3)oc(=O)c(C)=C4</chem>

35)	 <chem>N#Cc1ccc2c(c1)c[nH]2CCCCN(C)CCOC3=CC=C4C(=C3)N(C(=O)C)C4=O</chem>
36)	 <chem>COCCOC(=O)c1cc2c(c1)oc(=O)c3cc(OCCCN(C)CCc4c[nH]c5cc(F)ccc45)ccc32=O</chem>
37)	 <chem>CC(=O)N1C(=O)C2=CC=C3C(=C2)OC(=O)C3=CC=C3OCCCN(C)CCc4c[nH]c5cc(C#N)ccc45</chem>
38)	 <chem>Cc1c2cc(OCCCN(C)CCc3c[nH]c4cc(F)ccc34)ccc2n(c1=O)C(=O)C</chem>

39)	 <chem>CCOC(=O)C1CCOC2=CC=C(C=C2O1)OCCNCCCc3c[nH]c4cc(F)ccc34</chem>
40)	 <chem>CC1=C(C(=O)OCC)OC2=CC=C(C=C2O1)OCCNCCCCCc3c[nH]c4cc(C#N)ccc34</chem>
41)	 <chem>C1CCOC2=CC=C(C=C2O1)OCCNCCCCCc3c[nH]c4cc(C#N)ccc34</chem>
42)	 <chem>CCOC(=O)C1CCOC2=CC=C(C=C2O1)OCCNCCCc3c[nH]c4cc(F)ccc34</chem>



[0078] Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

[0079] Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

Beispiel B: Suppositorien

[0080] Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

[0081] Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel D: Salbe

[0082] Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E: Tabletten

[0083] Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel F: Dragees

[0084] Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

[0085] 2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

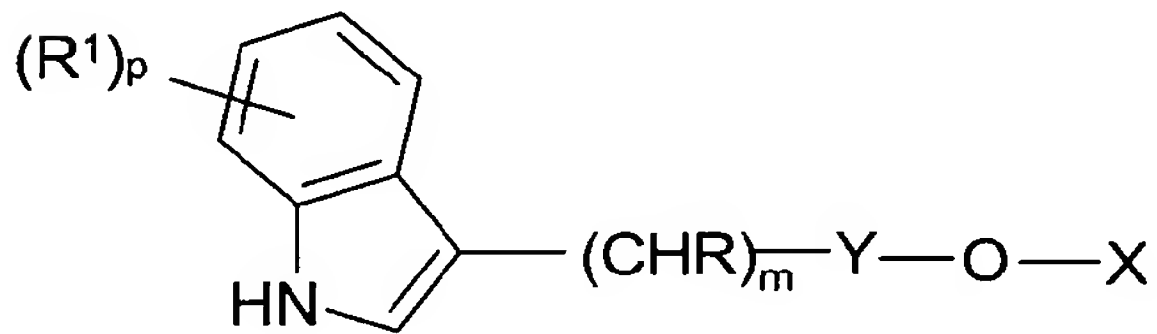
[0086] Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

Beispiel I: Inhalations-Spray

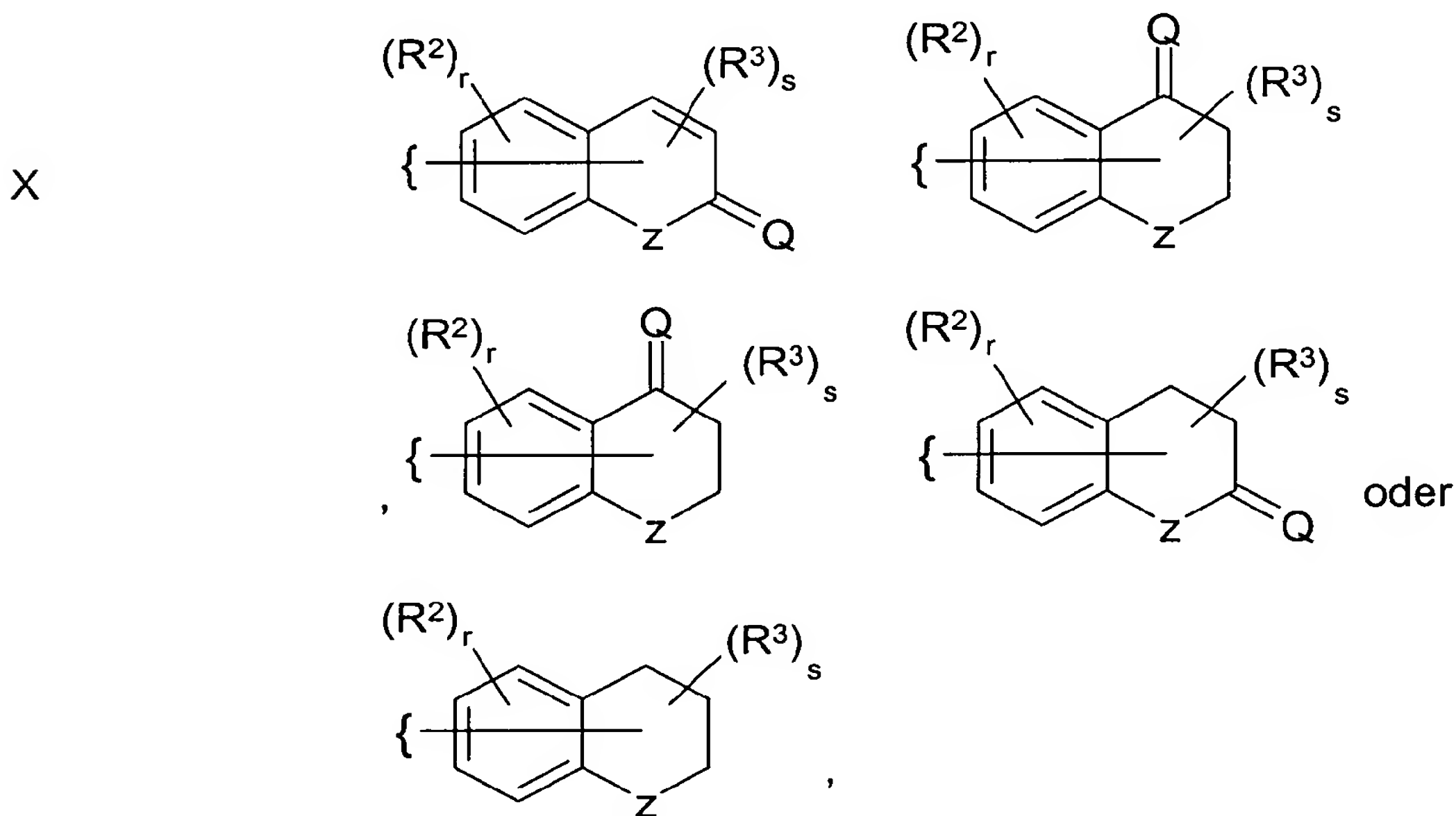
[0087] Man löst 14 g Wirkstoff der Formel I in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus. Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprüht werden. Ein Sprühstoß (etwa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg.

Patentansprüche

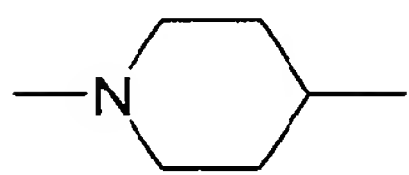
1. Verbindungen der Formel I



worin



Z O oder N,
Y -N(R)-(CH₂)_n oder



R H oder A'

R¹, R² auch bei mehrfachem Auftreten jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA, CN, Hal, COR⁴ oder CH₂R⁴,

R³ bei mehrfachem Auftreten jeweils unabhängig voneinander A, Hal, OH, OA, SA, COOH, COOA', CHO, COA', SO₂A', NH₂, NHA, NA₂, CH₂NA₂, NRCOA, NRCOAr, NRCOOA, NRSO₂A, NRSO₂Ar, CH₂NRSO₂A, NRCONH₂, NRCONHA, NRCONA₂, NRCONHAr, CONR₂, CONRA, CONA₂, SO₂NR₂, SO₂NHA, SO₂NA₂, CH₂SO₂NH₂, CH₂SO₂NHA, CH₂SO₂NA₂,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1–10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1–7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,

A' Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen oder Benzyl,

Hal F, Cl, Br oder I und

m 2, 3, 4, 5 oder 6

n 1, 2, 3 oder 4,

p, r, s, t 0, 1 oder 2

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischun-

gen in allen Verhältnissen.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

R^1 CN oder F,

P 1

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin

Q O bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

4. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1–3, worin

R^2 H, Hal, A, SA, CN, CONH_2 , COOA' ,

R^3 H, A, Hal oder CN,

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1–4, worin

m 4

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

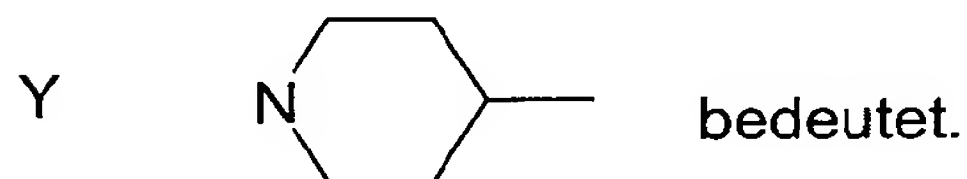
6. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1–5, worin

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal substituiertes Phenyl

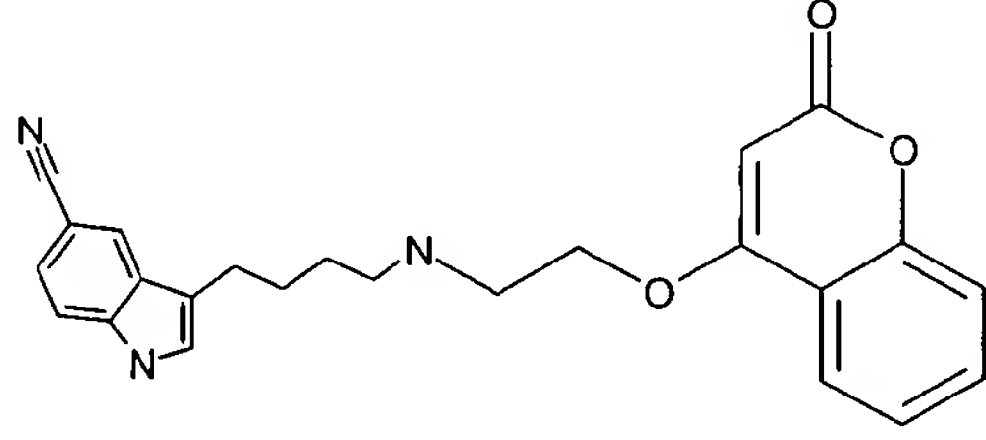
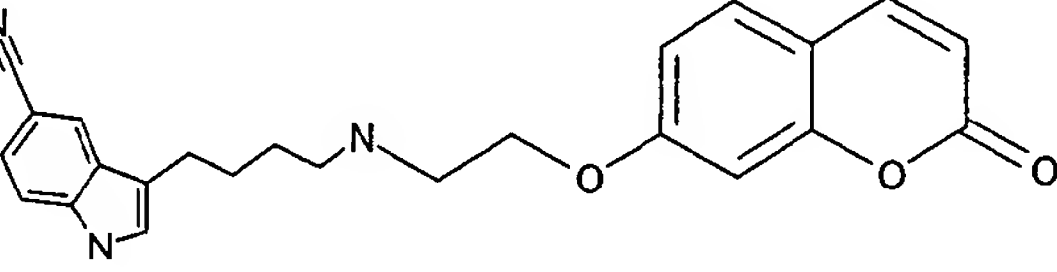
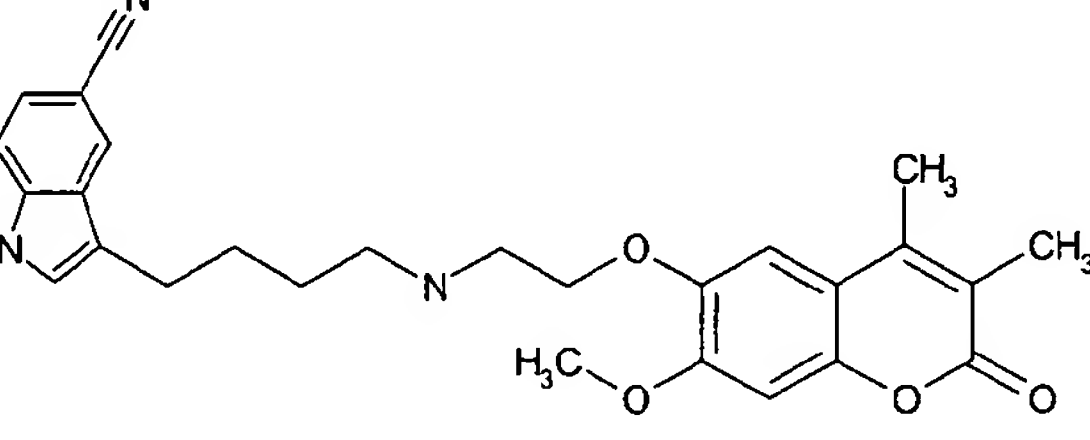
bedeutet,

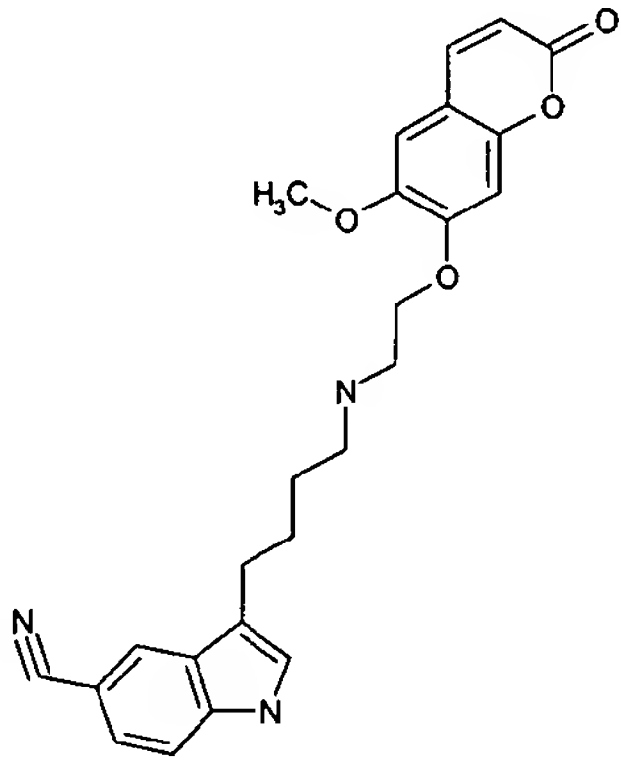
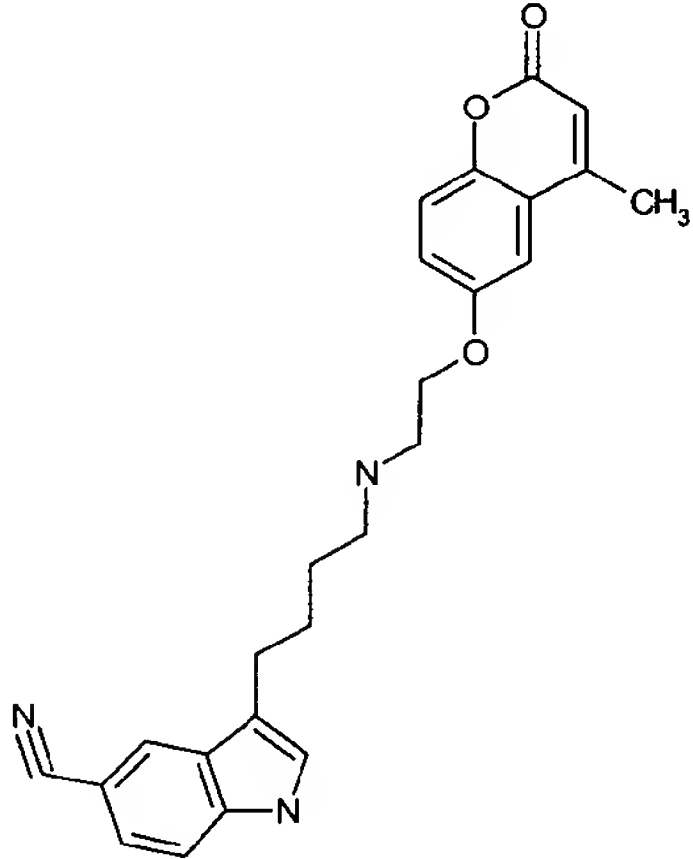
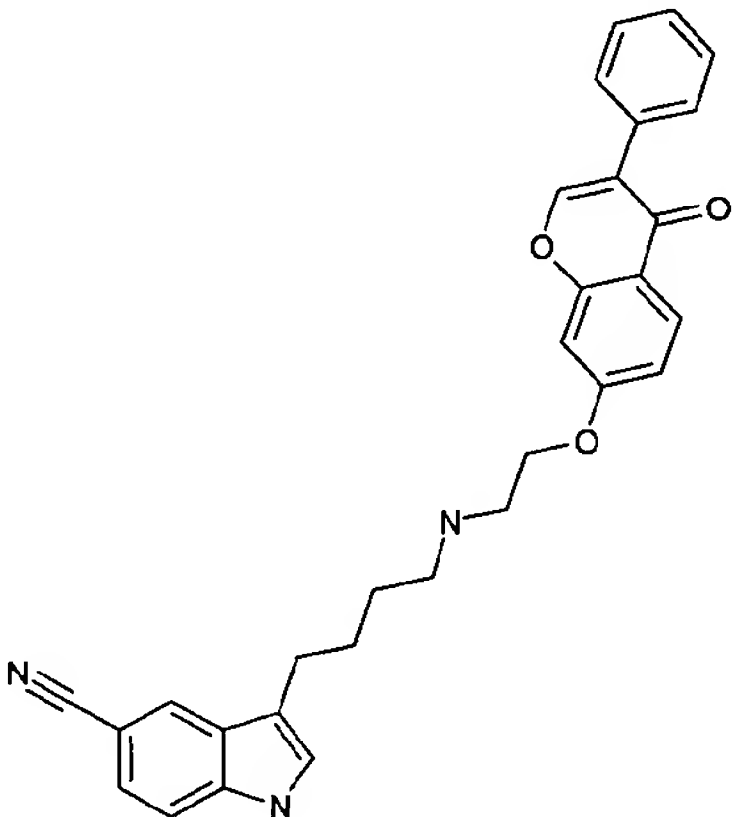
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

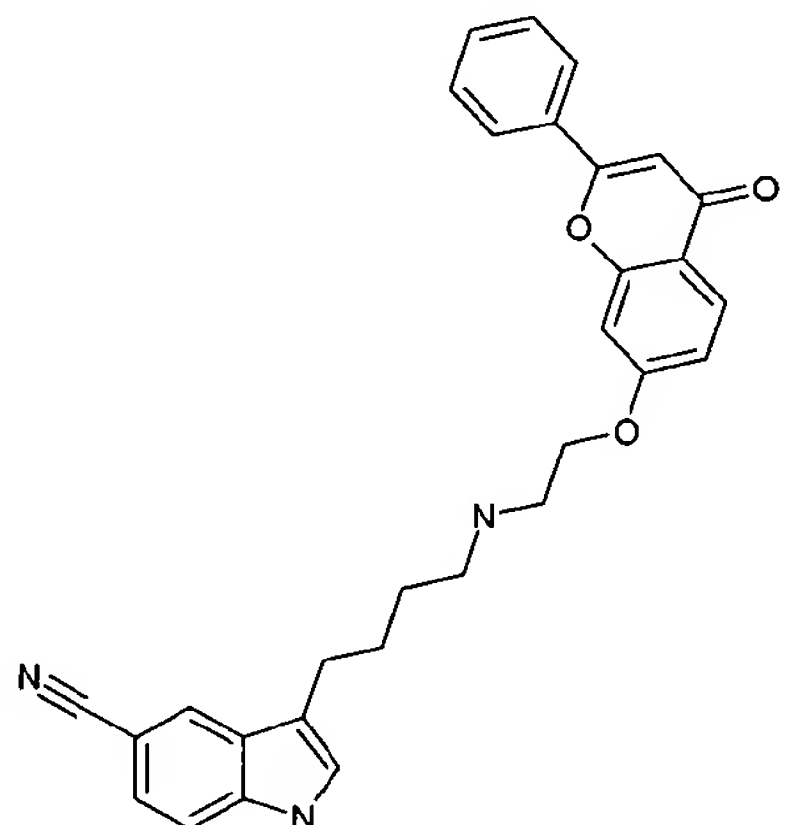
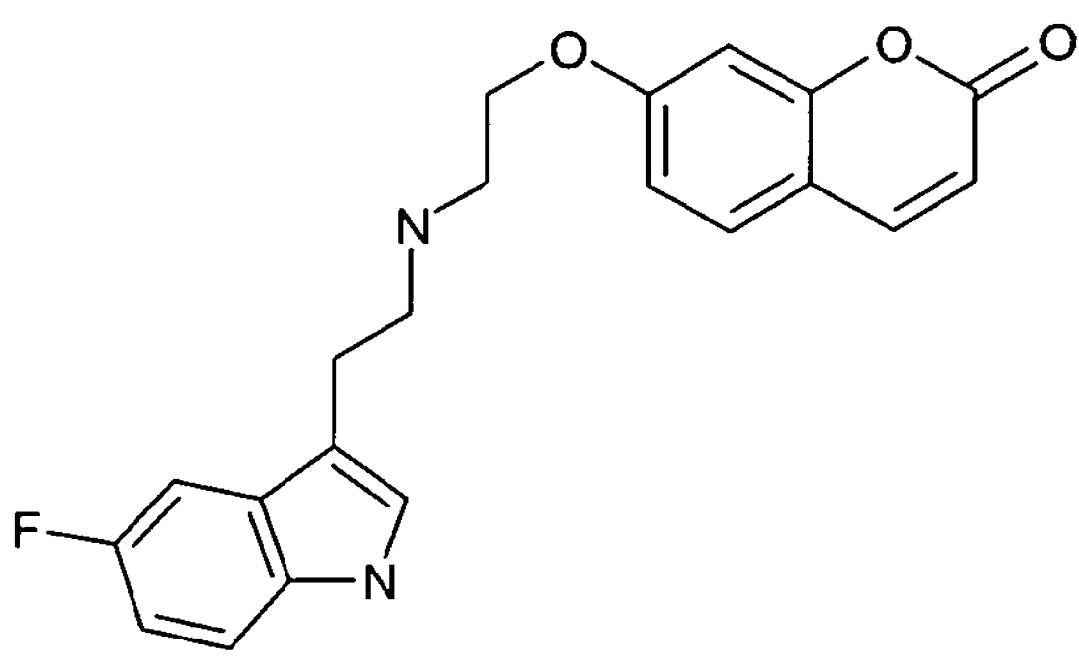
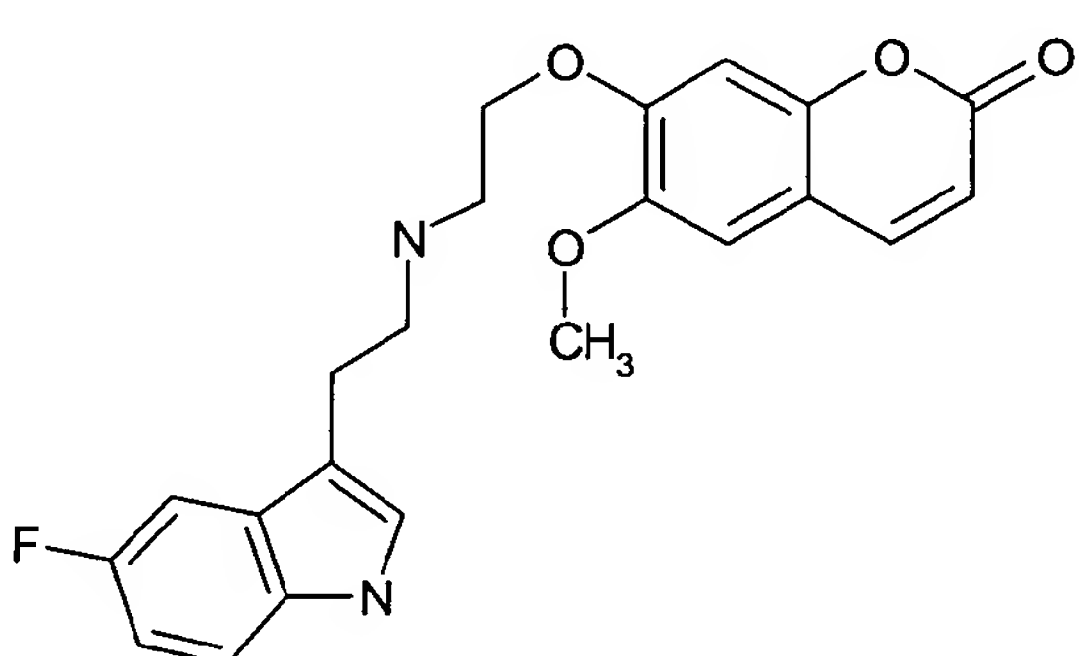
7. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, worin

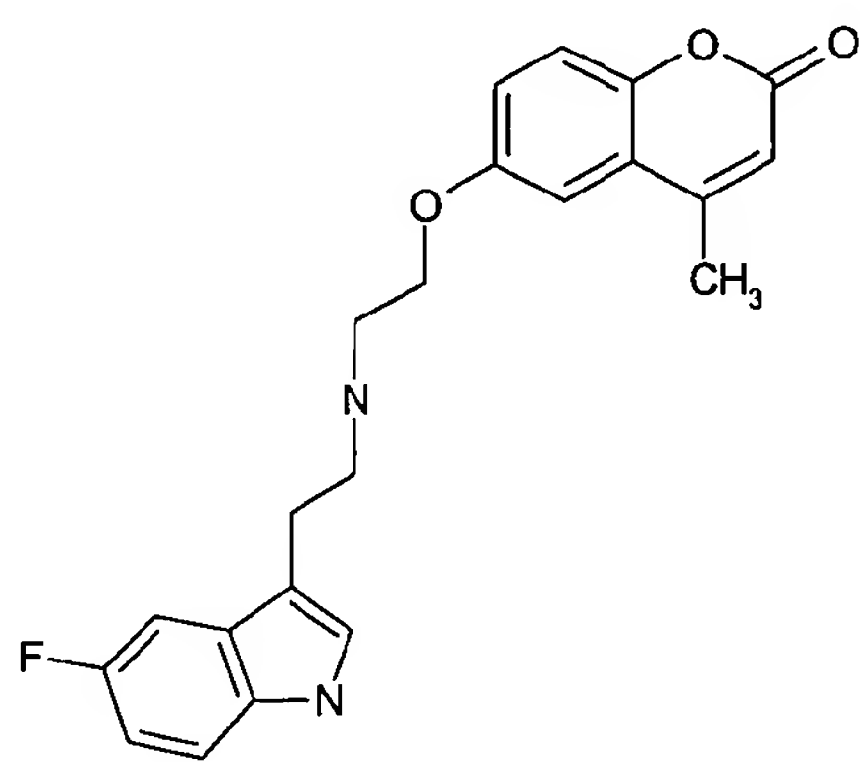
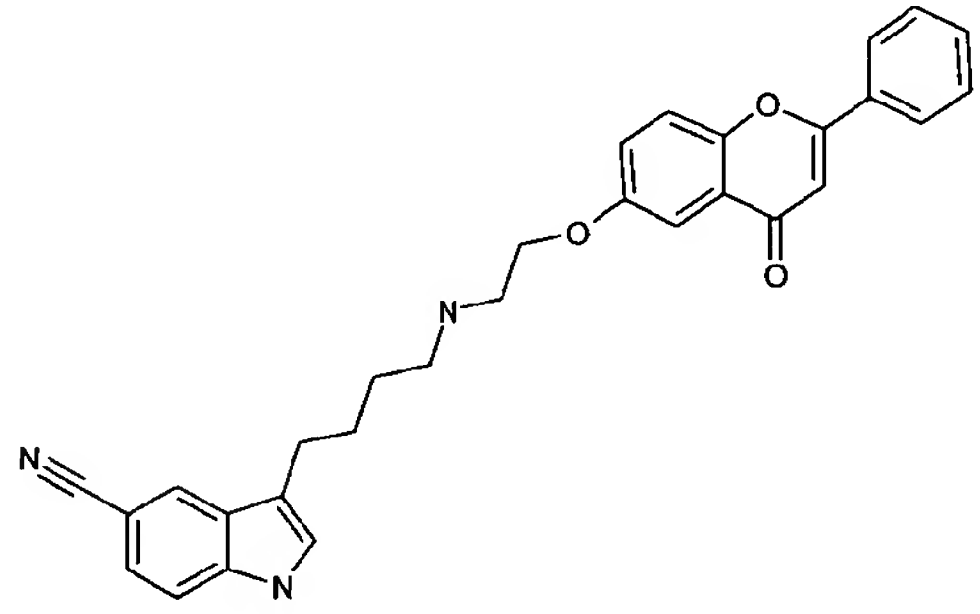
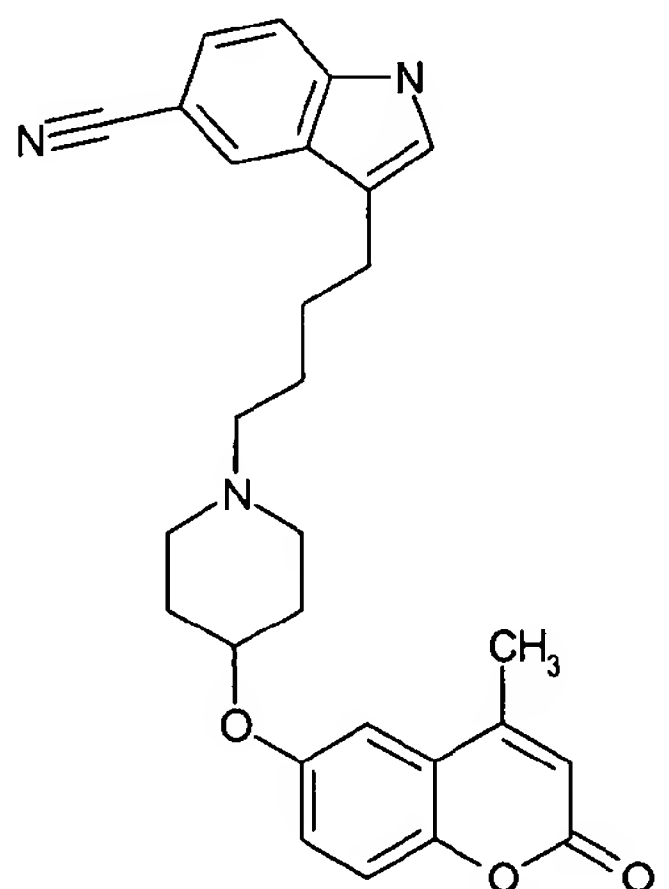


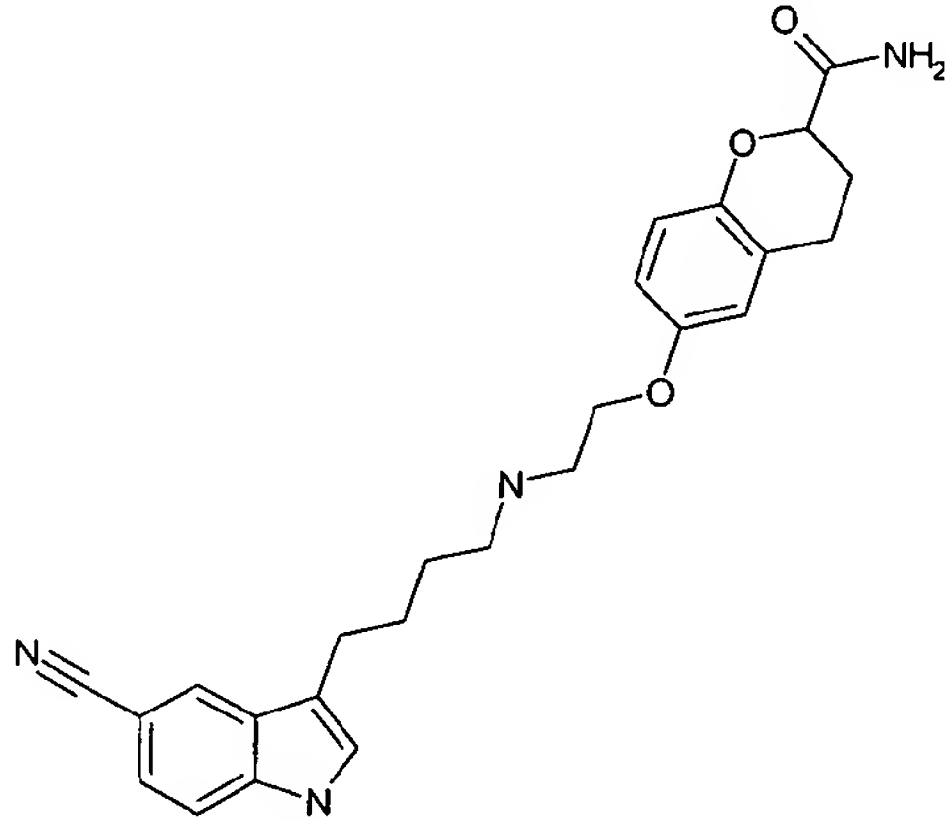
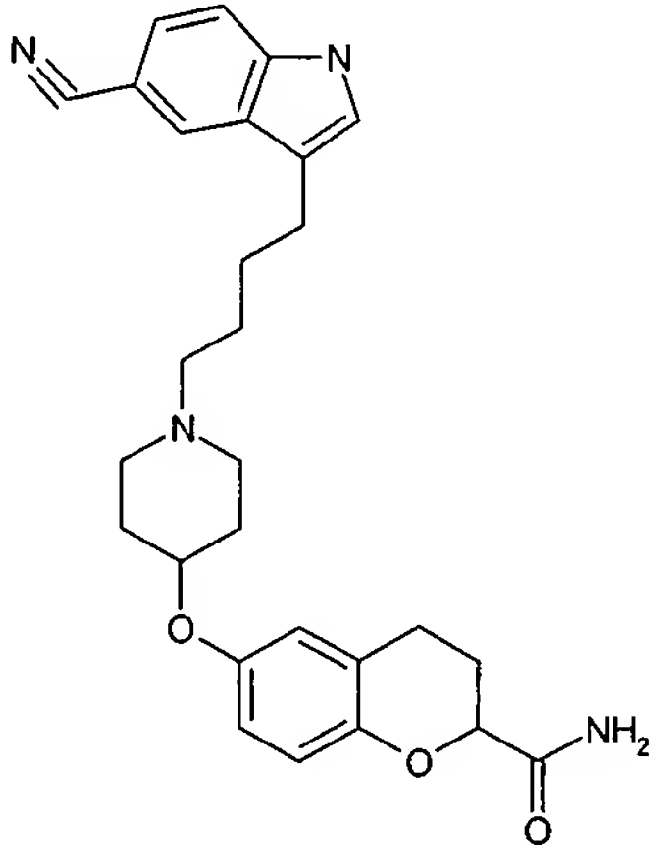
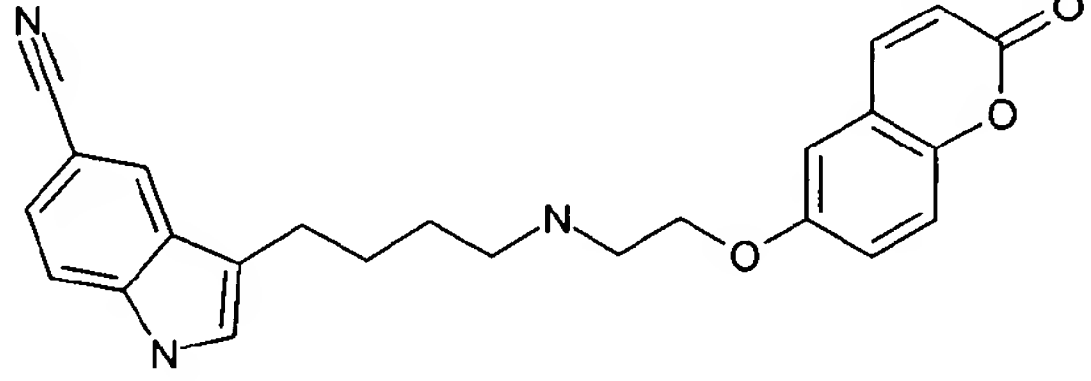
8. Verbindungen (1) bis (43) nach Anspruch 1

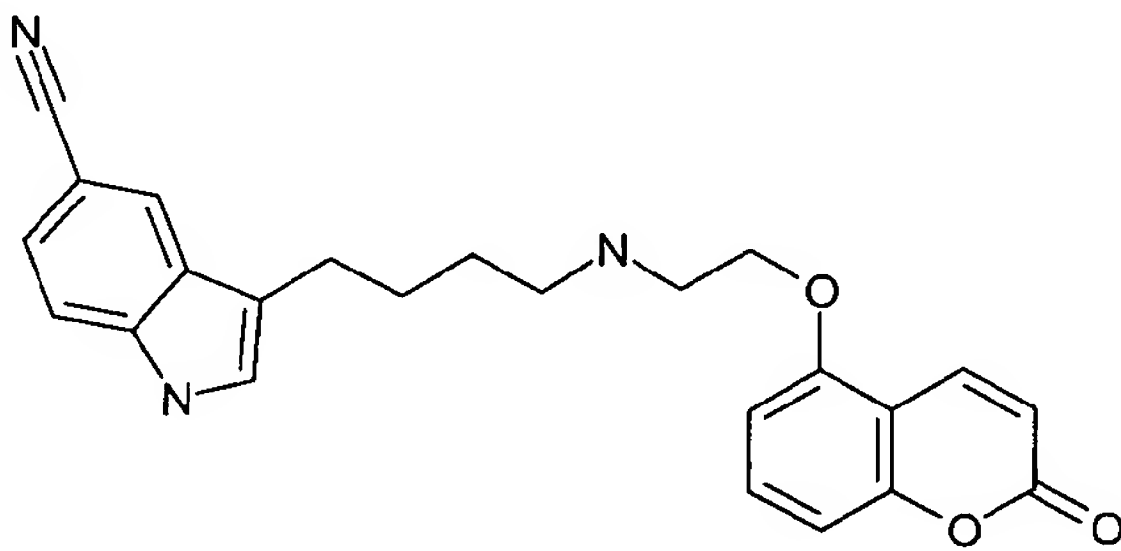
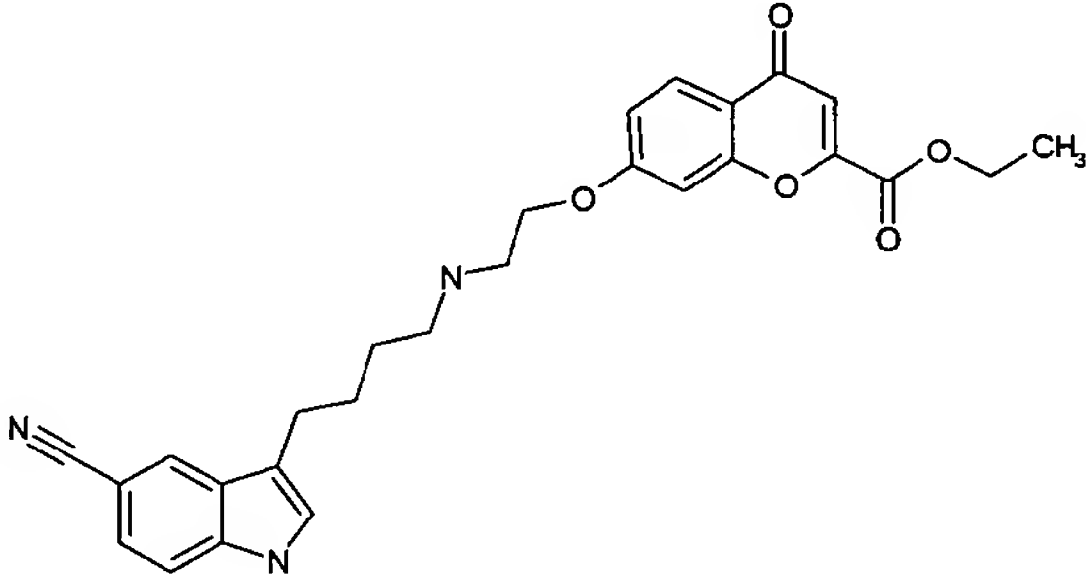
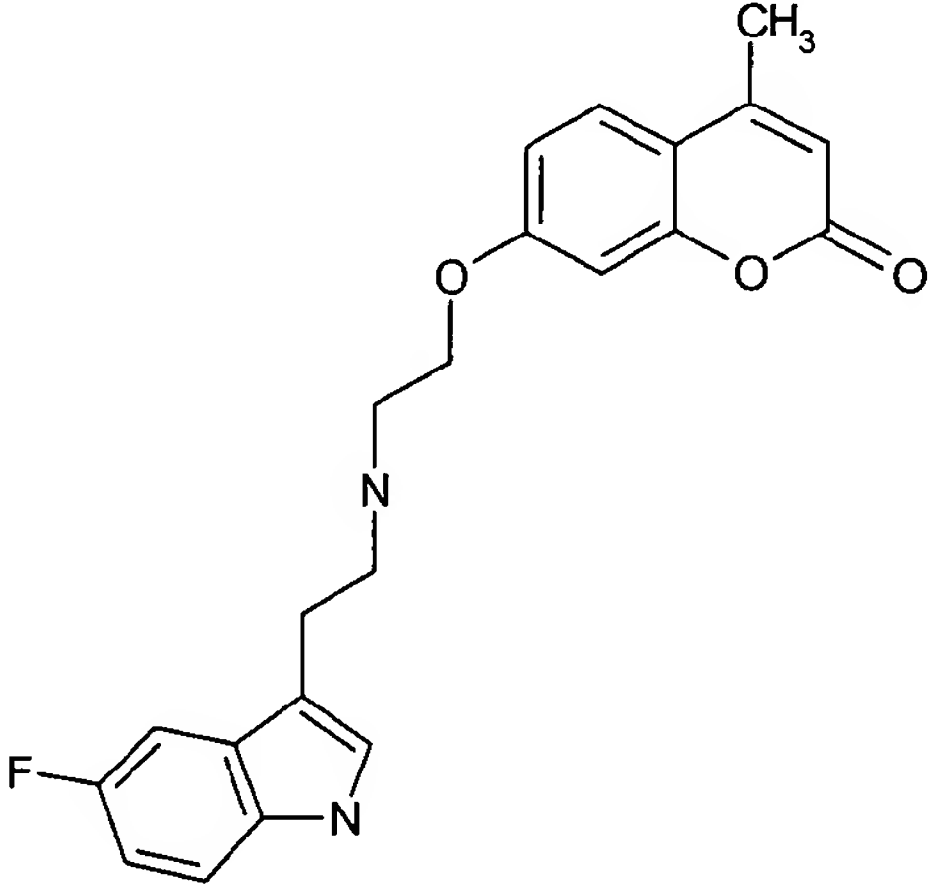
(1)	 <chem>N#Cc1ccc2c(c1)cnc2CCCCNCCCCOc3cc4c(c(c(=O)oc4=O)ccc3=O)</chem>
(2)	 <chem>N#Cc1ccc2c(c1)cnc2CCCCNCCCCOc3cc4c(c(=O)oc4=O)ccc3=O</chem>
(3)	 <chem>N#Cc1ccc2c(c1)cnc2CCCCCCNCCCCOc3cc4c(c(=O)oc4=O)c(C)c(C)c3OC</chem>

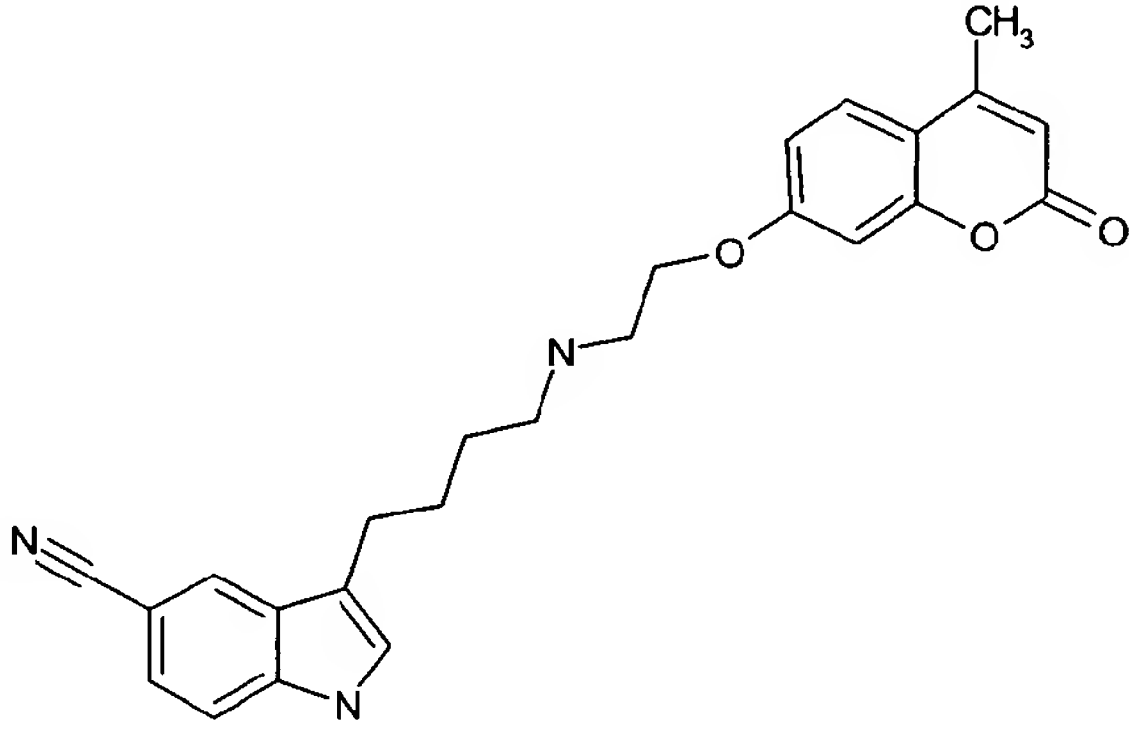
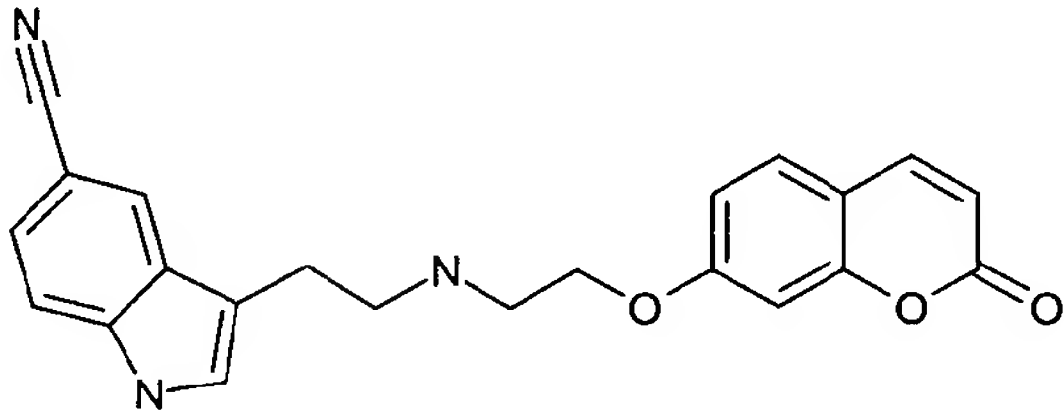
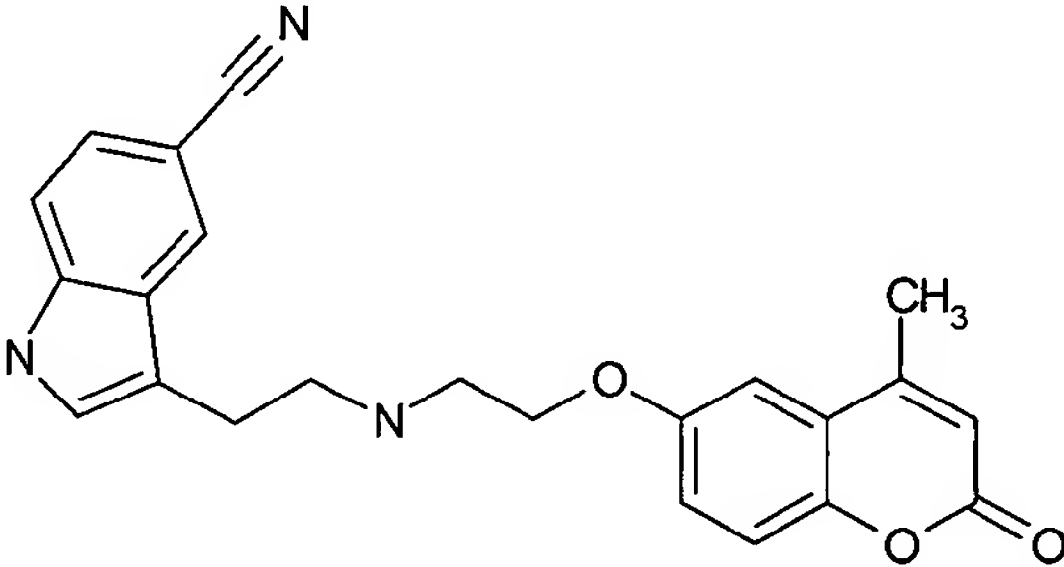
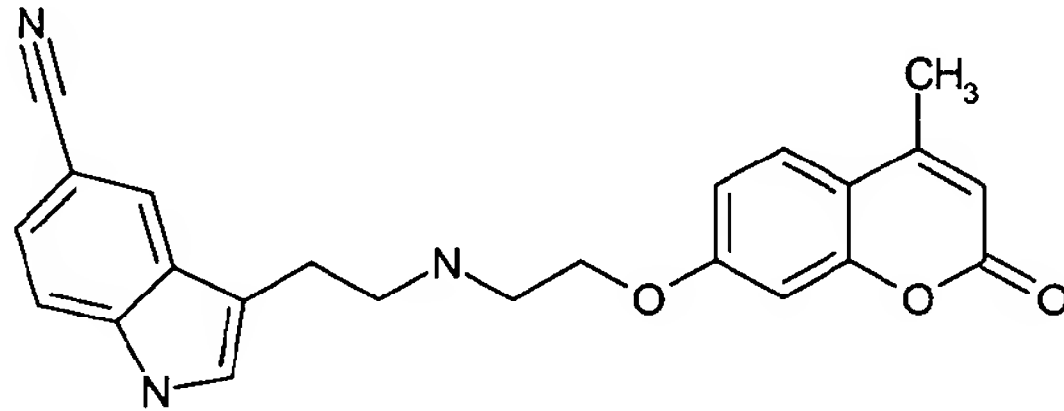
(4)	 <chem>C#Cc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)CCCCNCCOC3=CC=C4C(=C3)OC(=O)C=C4OC</chem>
(5)	 <chem>C#Cc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)CCCCNCCOC3=CC=C4C(=C3)OC(=O)C=C(C)C4=O</chem>
(6)	 <chem>C#Cc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)CCCCNCCOC3=CC=C4C(=C3)OC(=O)C=C4O</chem>

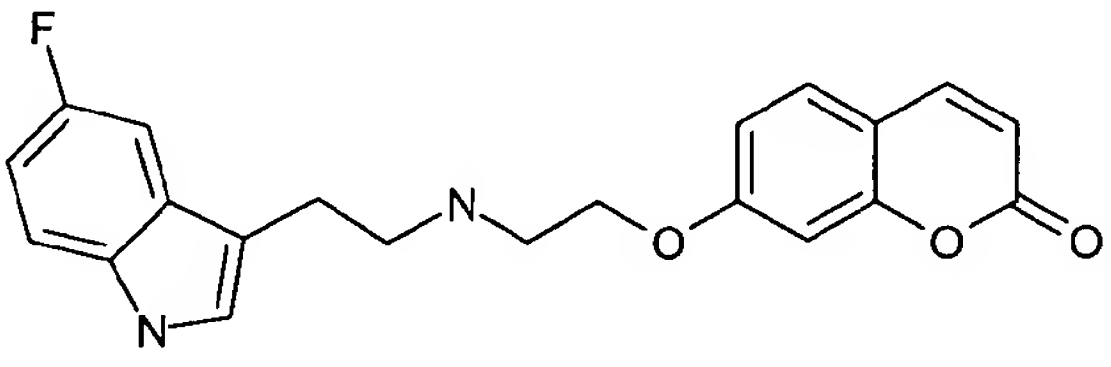
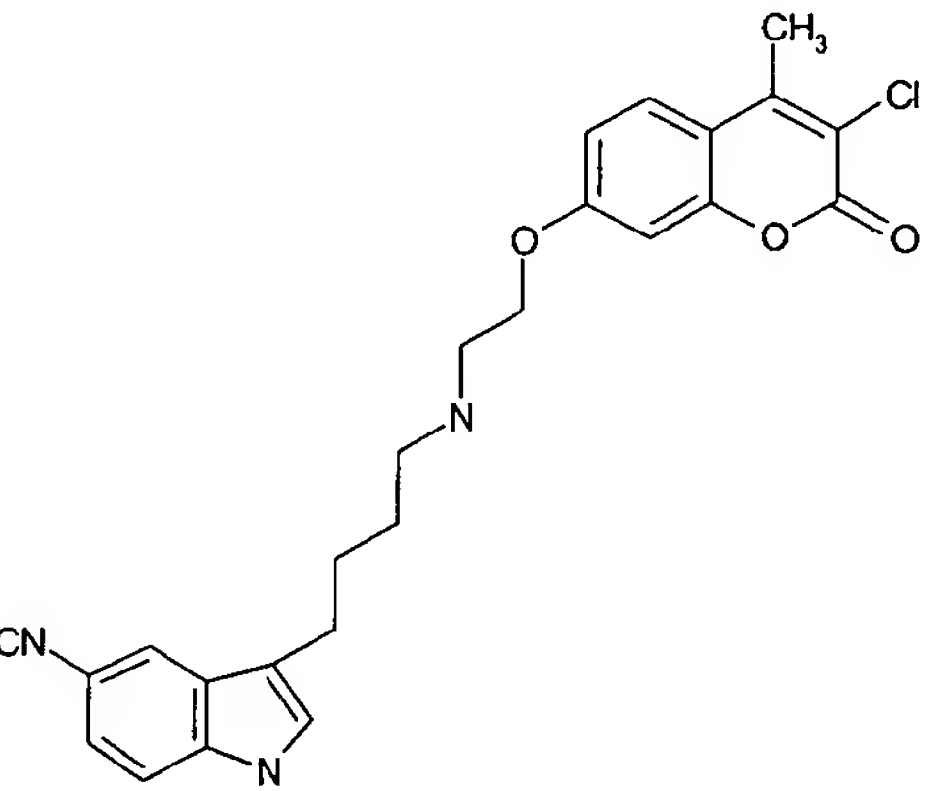
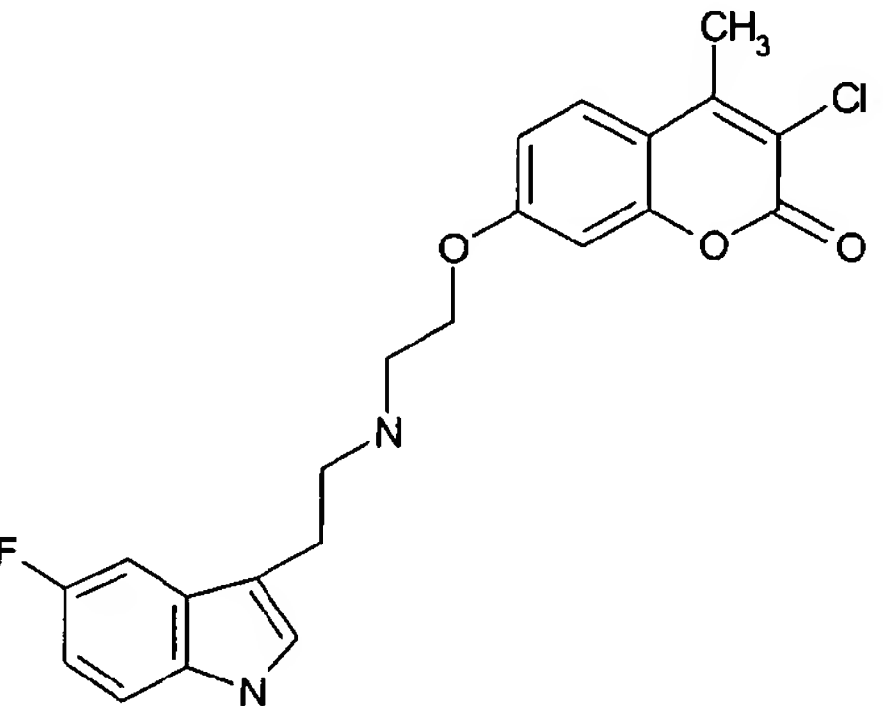
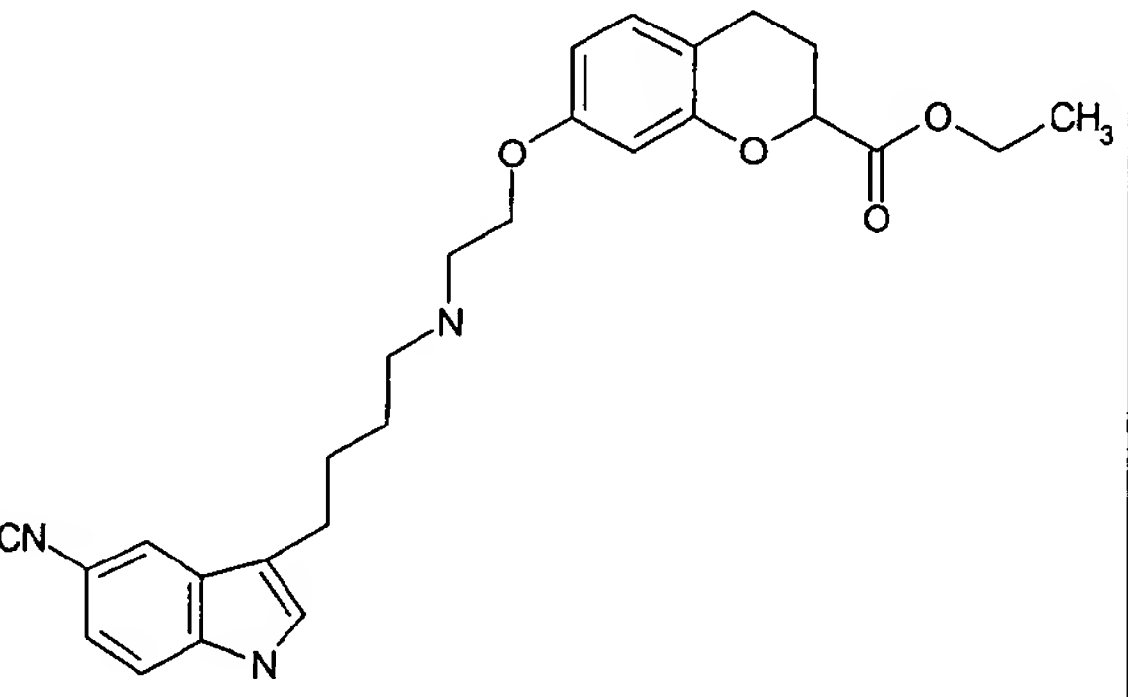
(7)	 <chem>N#Cc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)CCCCNCCOC3=CC=C4C(=C3)OC(=O)C=C4C5=CC=CC=C5</chem>
(8)	 <chem>Fc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)CNCCOC3=CC=C4C(=C3)OC(=O)C=C4</chem>
(9)	 <chem>Fc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)CNCCOC3=CC=C4C(=C3)OC(=O)C=C4OC</chem>

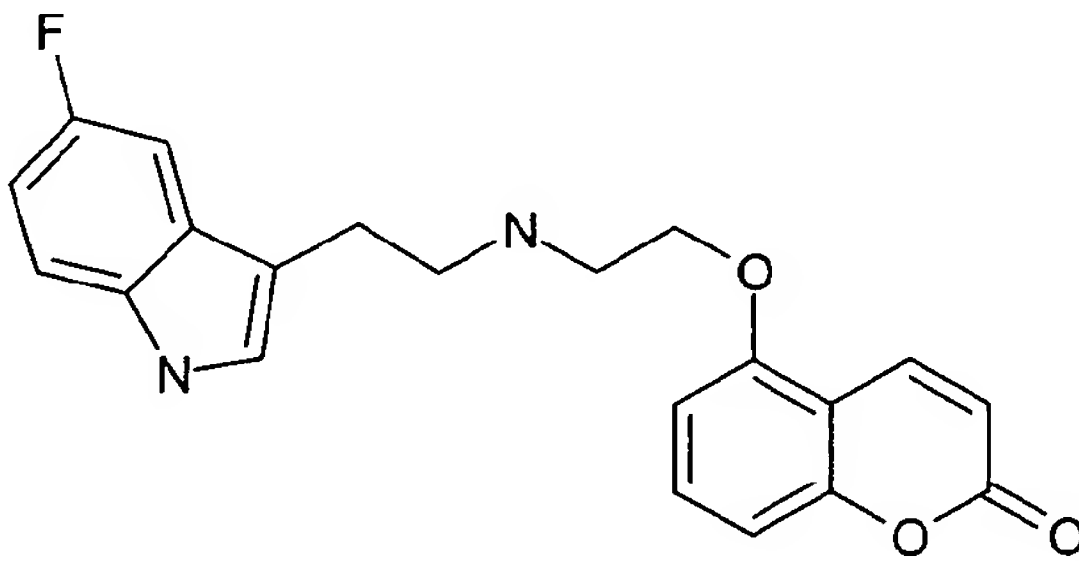
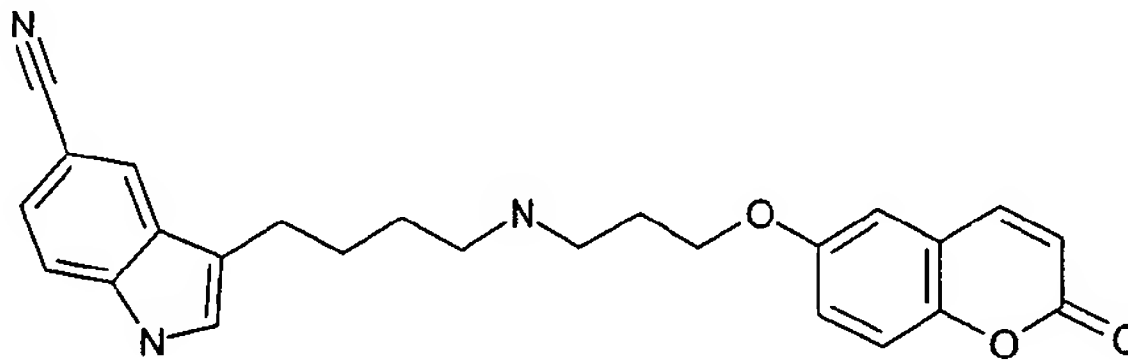
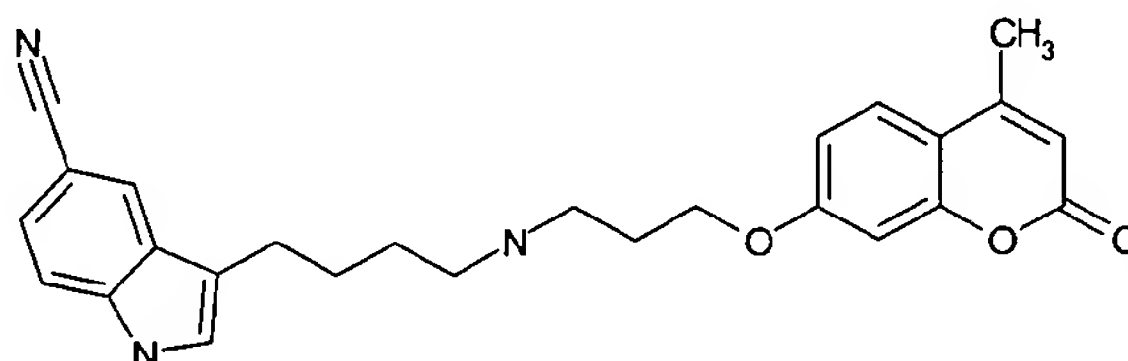
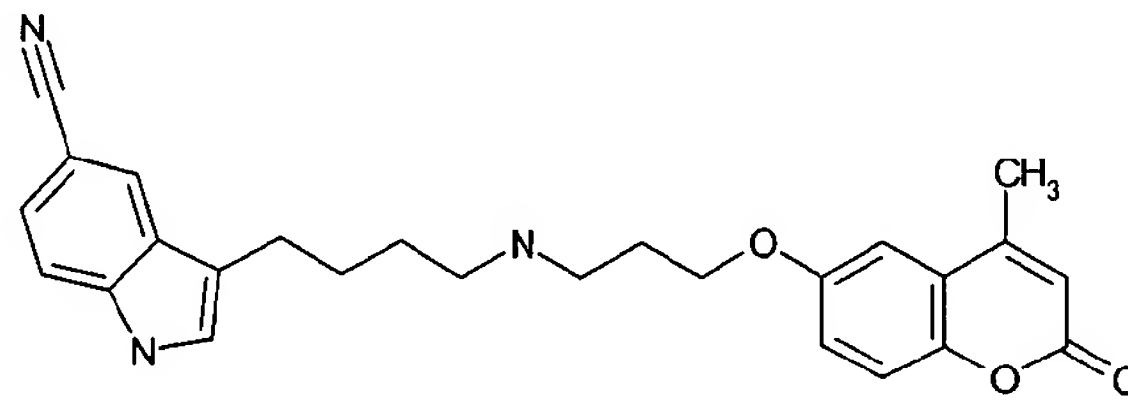
(10)	 <chem>Cc1cc2c(c1)oc(=O)c2Oc3ccc(cc3)OCCNCCc4cnc5cc(F)ccc45</chem>
(11)	 <chem>c1ccc2c(c1)oc(=O)c2Oc3ccc(cc3)OCCNCCc4cnc5cc(C#N)ccc45</chem>
(12)	 <chem>Cc1cc2c(c1)oc(=O)c2Oc3ccc(cc3)OCC4CCN(CC4)CCc5cnc6cc(C#N)ccc56</chem>

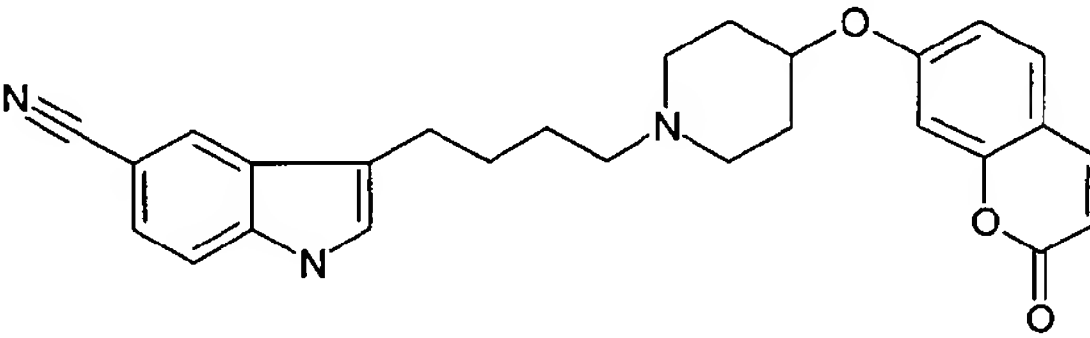
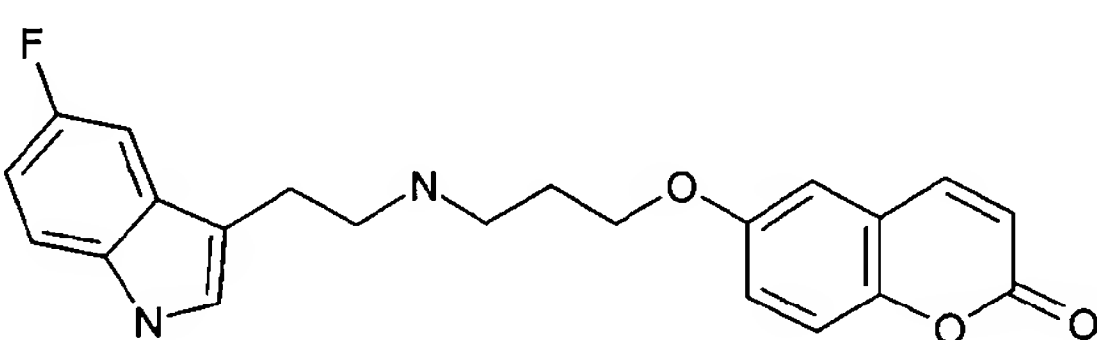
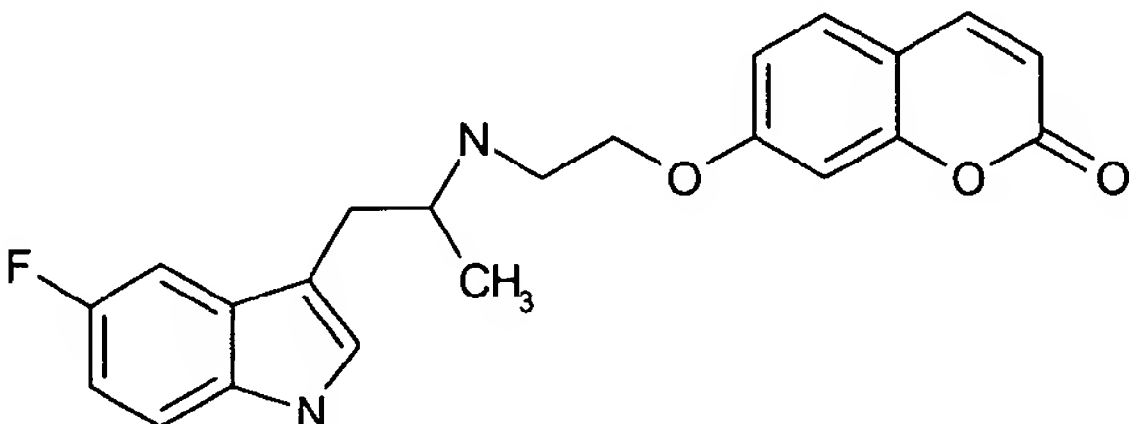
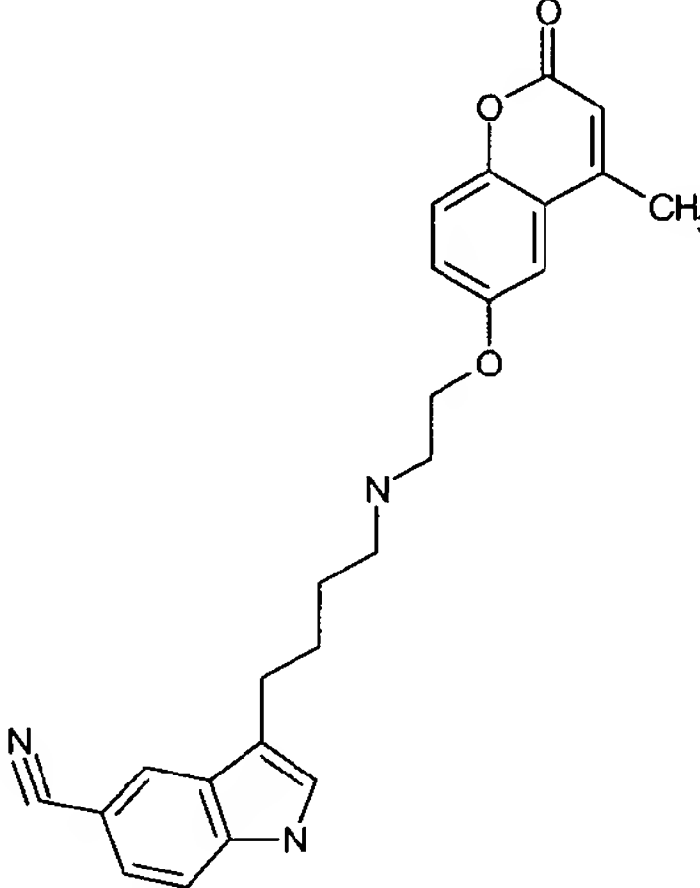
(13)	 <chem>N#Cc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)CCCCCN(C)CCCOc3ccc4c(c3)OCC4C(=O)N</chem>
(14)	 <chem>N#Cc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)CCCCN3CCCCC3Oc4ccc5c(c4)OCC5C(=O)N</chem>
(15)	 <chem>N#Cc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)CCCCCN(C)CCCOc3ccc4c(c3)OCC4=O</chem>

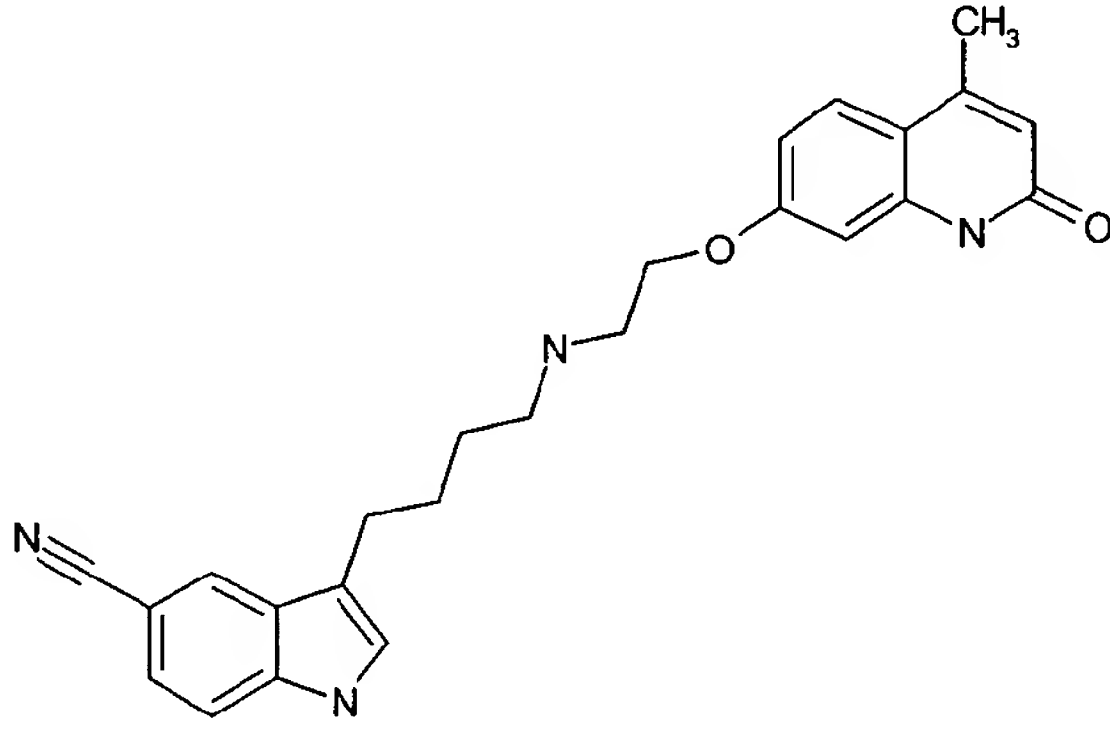
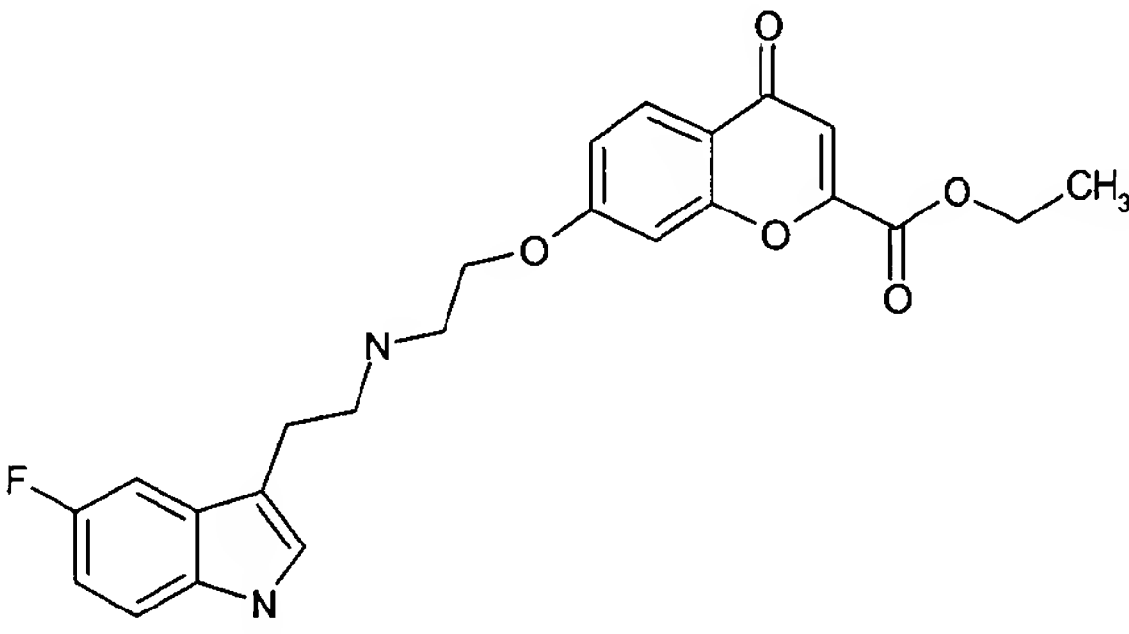
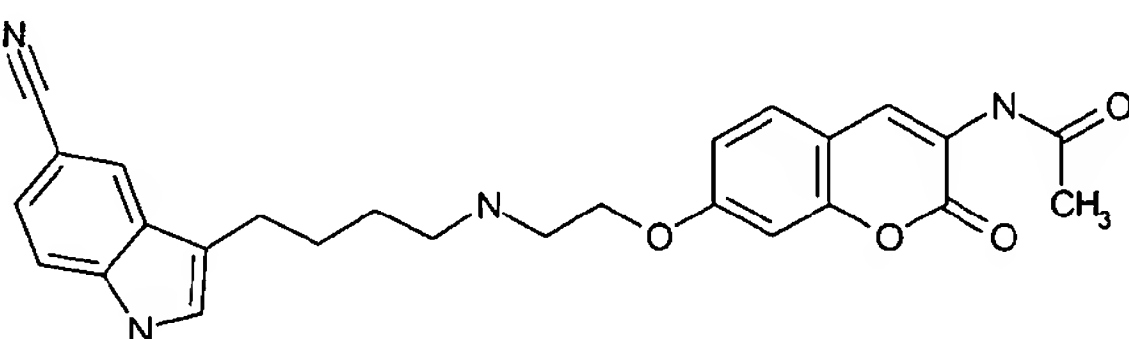
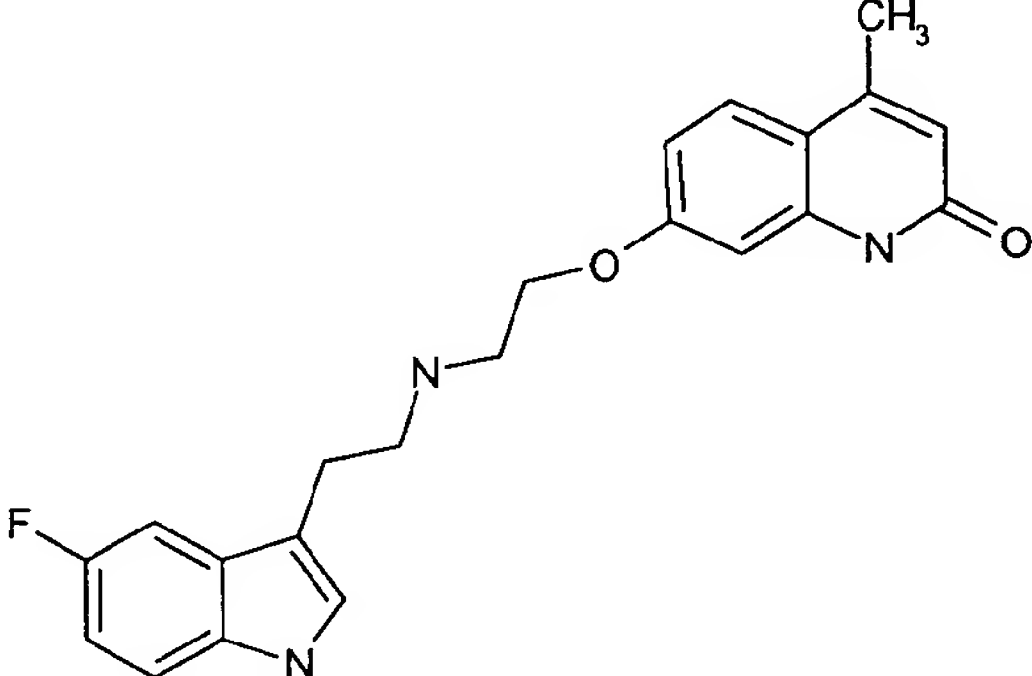
(16)	 <chem>N#Cc1ccc2c(c1)c[nH]2CCCCNCCOc3ccc4c(c3)oc(=O)c5ccccc45</chem>
(17)	 <chem>N#Cc1ccc2c(c1)c[nH]2CCCCCCNCCOc3ccc4c(c3)oc(=O)c5ccccc45C(=O)OCC</chem>
(18)	 <chem>Fc1ccc2c(c1)c[nH]2CCNCCOc3ccc4c(c3)oc(=O)c5ccccc45C</chem>

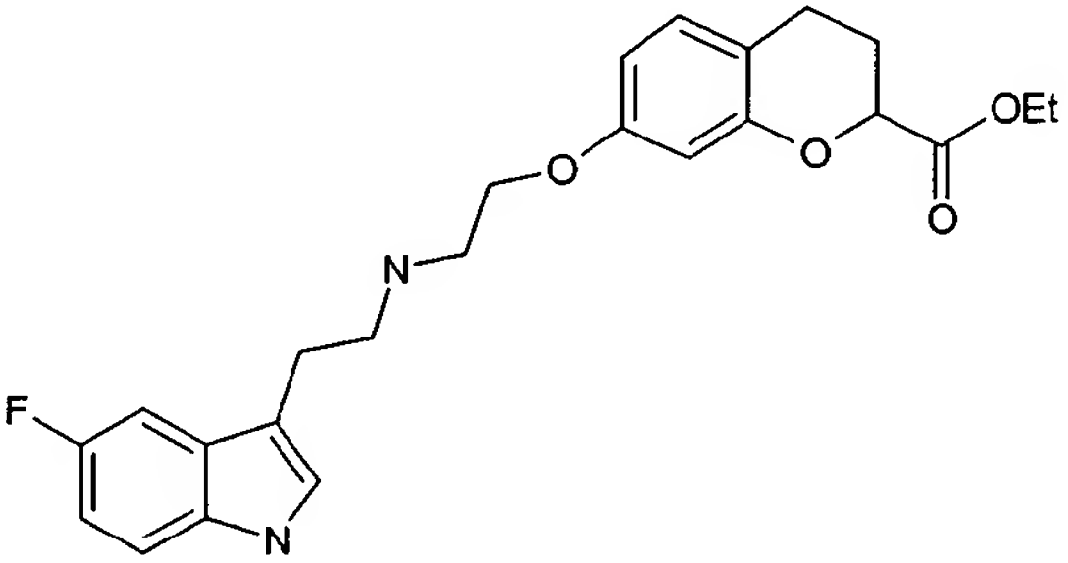
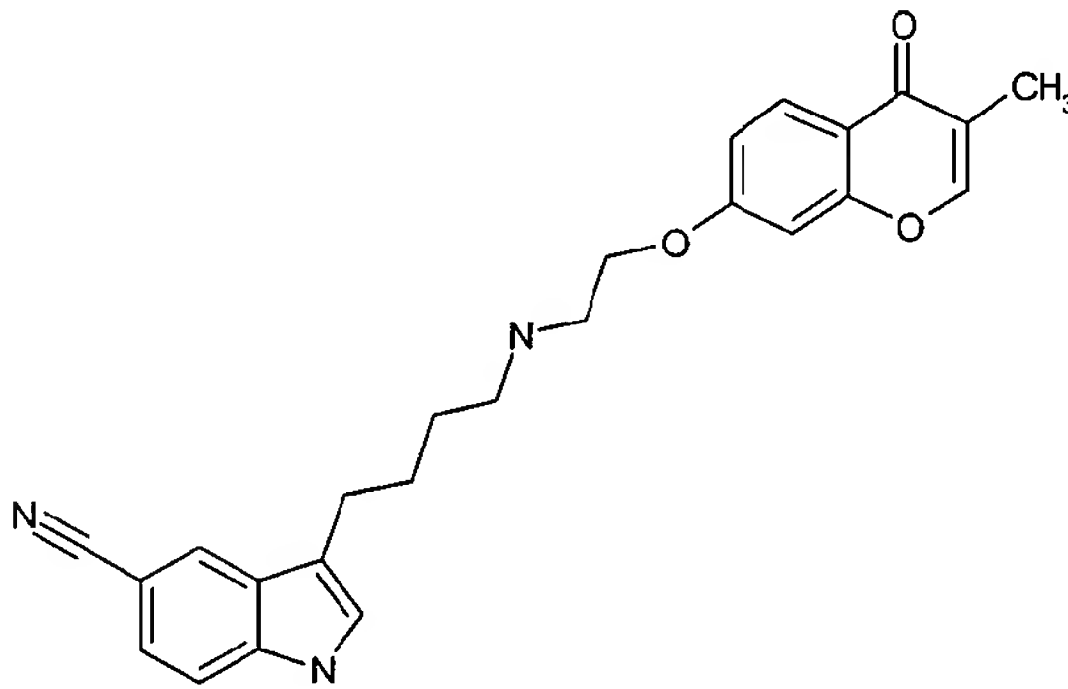
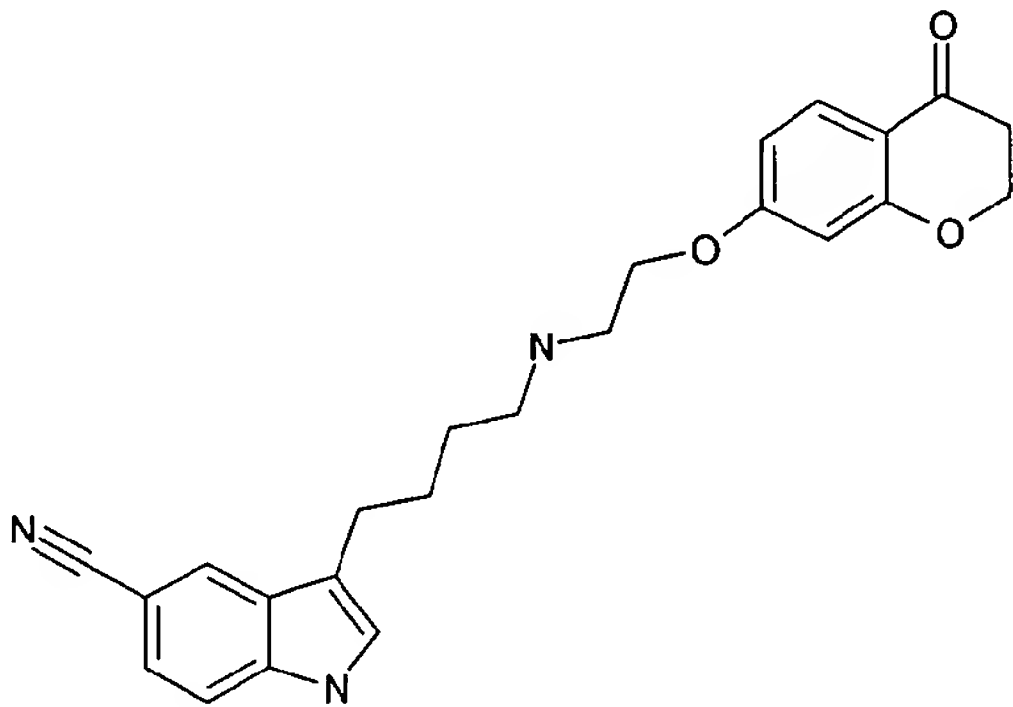
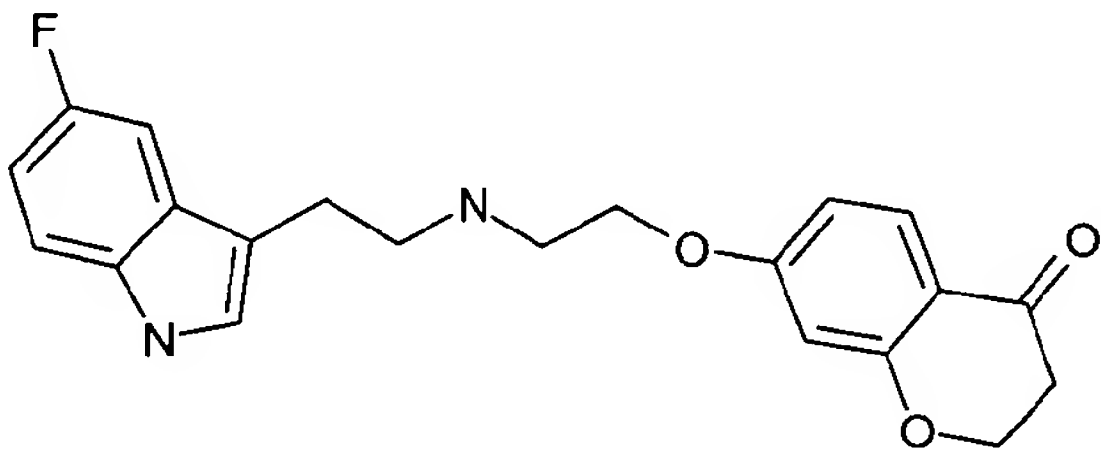
(19)	 <chem>N#Cc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)CCCCNCCCOc3ccc4c(c3)oc(=O)c(C)c4</chem>
(20)	 <chem>N#Cc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)CCCNCCCOc3ccc4c(c3)oc(=O)c(C)c4</chem>
(21)	 <chem>N#Cc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)CCCNCCCOc3ccc4c(c3)oc(=O)c(C)c4</chem>
(22)	 <chem>N#Cc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)CCCNCCCOc3ccc4c(c3)oc(=O)c(C)c4</chem>

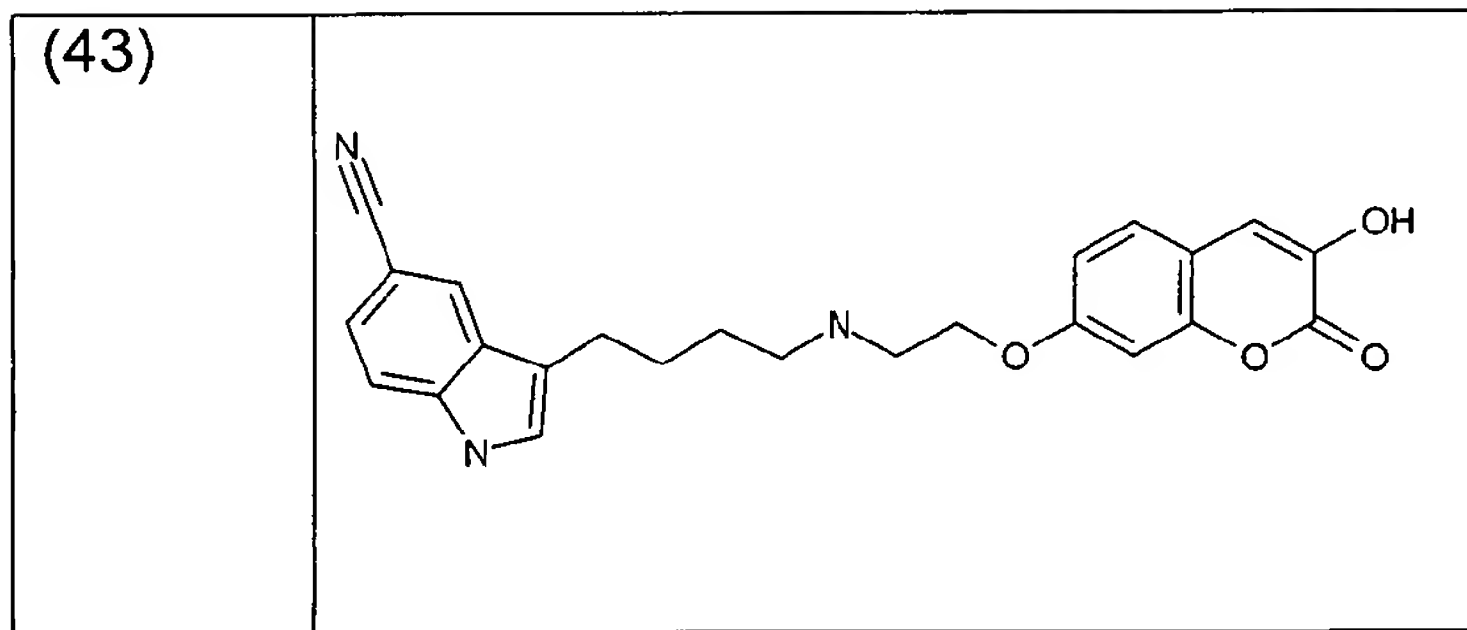
(23)	 <chem>Fc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)CCCNCCOc3ccc4c(c3)oc(=O)cc4</chem>
(24)	 <chem>N#Cc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)CCCCNCCOc3ccc4c(c3)c(C)c(Cl)c4=O</chem>
(25)	 <chem>Fc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)CCCNCCOc3ccc4c(c3)c(C)c(Cl)c4=O</chem>
(26)	 <chem>N#Cc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)CCCCNCCOc3ccc4c(c3)oc(=O)C(=O)OCC</chem>

(27)	 <chem>Fc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)CCCNCCCOc3ccc4c(c3)oc(=O)c5ccccc45</chem>
(28)	 <chem>N#Cc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)CCCCNCCCOc3ccc4c(c3)oc(=O)c5ccccc45</chem>
(29)	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)CCCCNCCCOc3ccc4c(c3)oc(=O)c5ccccc45</chem>
(30)	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)CCCCNCCCOc3ccc4c(c3)oc(=O)c5ccccc45</chem>

(31)	 <chem>N#Cc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)CCCCN3CCCCC3Oc4ccc5c(c4)oc(=O)cc5</chem>
(32)	 <chem>Fc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)CCCN(C)CCCOc3ccc4c(c3)oc(=O)cc4</chem>
(33)	 <chem>Fc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)CC(C)N(C)CCCOc3ccc4c(c3)oc(=O)cc4</chem>
(34)	 <chem>N#Cc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)CCCCN(C)CCCOc3ccc4c(c3)oc(=O)c(C)c4</chem>

(35)	 <chem>N#Cc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)CCCNCCOc3ccc4c(c3)c(=O)[nH]c4C</chem>
(36)	 <chem>FC1=CC=C2C(=C1)C(=CN2)CCCNCCOc3ccc4c(c3)oc(=O)c(=O)c4OCC</chem>
(37)	 <chem>N#Cc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)CCCCCNCCOc3ccc4c(c3)oc(=O)c(=O)n(C)C4=O</chem>
(38)	 <chem>Fc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)CCCNCCOc3ccc4c(c3)c(=O)[nH]c4C</chem>

(39)	 <chem>CCOC(=O)C1CCOC2=CC=C(C=C2O1)OCCNCCC3=Cc4cc(F)ccc4N3</chem>
(40)	 <chem>CC1=C(C(=O)O1C2=CC=C(C=C2)OC1)OCCNCCCCC3=Cc4cc(C#N)ccc4N3</chem>
(41)	 <chem>C1CCOC2=CC=C(C=C2O1)OCCNCCCCC3=Cc4cc(C#N)ccc4N3</chem>
(42)	 <chem>O=C1CCOC2=CC=C(C=C2O1)OCCNCCC3=Cc4cc(F)ccc4N3</chem>

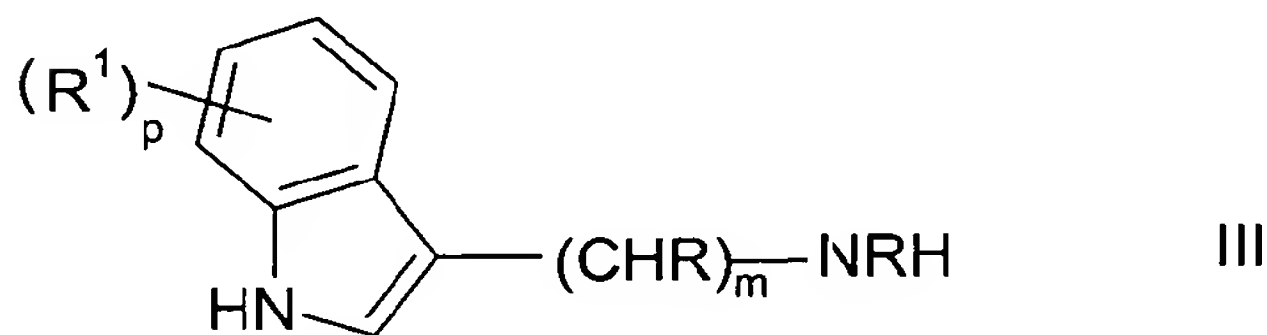


9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1–8 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man
a) eine Verbindung der Formel II



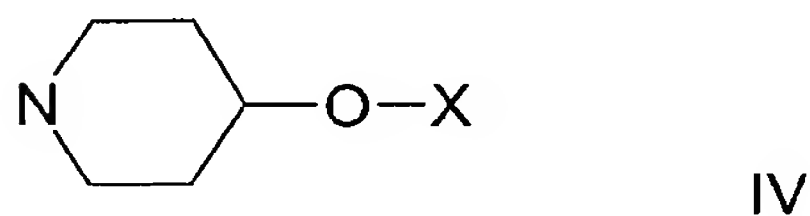
worin

X und n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und L eine Abgangsgruppe wie z. B. Hal oder Tosylat bedeutet, mit einer Verbindung der Formel III



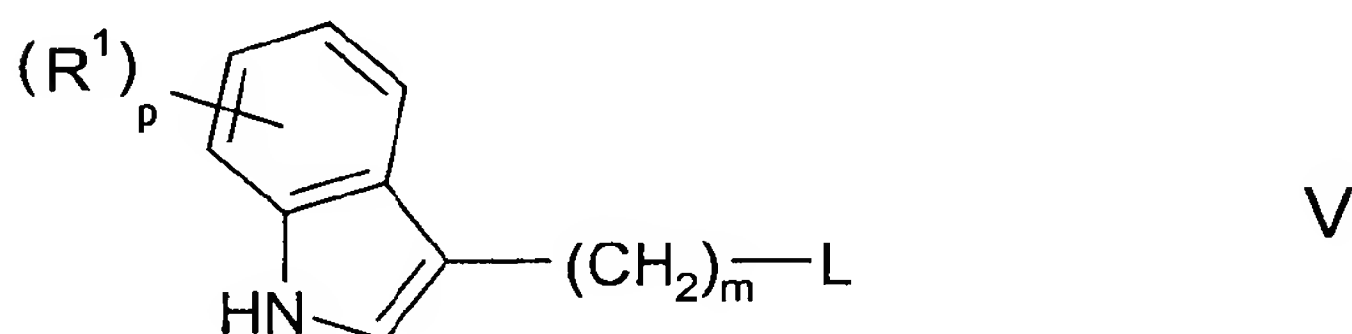
worin

R, R¹, p und m die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt, oder
b) eine Verbindung der Formel IV



worin

X die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, mit einer Verbindung der Formel V



worin

R¹, p, L und m die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt,
und/oder

eine basische oder saure Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure oder Base in eines ihrer Salze oder Solvate umwandelt

10. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate als 5HT_{1A}- und/oder 5HT_{1D}-Agonisten und als Inhibitoren der 5-HT-Wiederaufnahme.

11. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

12. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der An-

sprüche 1 bis 8 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

13. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels.

14. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Krankheiten, die mit dem Serotonin-Neurotransmittersystem verbunden sind und bei denen hochaffine Serotoninrezeptoren (5-HT_{1A}-Rezeptoren) und/oder 5-HT_{1A}-Rezeptoren beteiligt sind.

15. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels als Anxiolytikum, Antidepressivum, Neuroleptikum und/oder Antihypertensivum.

16. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Psychosen, der Symptome von Morbus-Alzheimer, krankhaften Angstzuständen, Übererregung, Hyperaktivität, Ausmerksamkeitsstörungen bei Kindern und Jugendlichen, tiefgreifende Entwicklungsstörungen und Störungen des Sozialverhaltens mit geistiger Retardierung, Depression, Zwangserkrankungen im engeren (OCD) und weiteren Sinne (OCSD), sexuelle Funktionsstörungen, Schlafstörungen, Störungen in der Nahrungsaufnahme, sowie solcher Psychiatrischer Symptome in Rahmen der Altersdemenz und der Demenz vom Alzheimer-Typ, zur Verminderung von kognitiven Leistungsstörungen oder zur Prophylaxe und Kontrolle von Hirninfarkten (Apoplexia cerebri), zur Behandlung von extrapyramidalen Bewegungserkrankungen, zur Behandlung von Nebenwirkungen, die bei der Behandlung von extrapyramidalen Bewegungserkrankungen mit konventionellen Anti-Parkinson-Medikamenten auftreten oder zur Behandlung von extrapyramidalen Symptomen (EPS), die durch Neuroleptika induziert werden.

17. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Schizophrenie.

18. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von neurodegenerativen Erkrankungen

19. Verwendung nach Anspruch 20, wobei es sich bei den Erkrankungen um Lathyrismus, Alzheimer, Parkinson, und Huntington handelt.

20. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von
(a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und
(b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen